

Aus der Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie,  
Angiologie und internistische Intensivmedizin  
(Direktor: Prof. Dr. med. N. Frey)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Minimal invasiver Aortenklappenersatz (TAVI) bei degenerativer,  
kalzifizierender Aortenklappenstenose – Risikostratifizierung  
anhand des neuen Biomarkers Growth Differentiation Factor 15  
(GDF15)**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Würde einer Doktorin der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
Nora-Christina Krau  
aus Bielefeld

Kiel 2017

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Derk Frank, Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie und Angiologie

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Georg Lutter, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 01.08.2018

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 31.01.18

gez.: Prof. Dr. Johann Roider, Vorsitzender des Ausschusses für Promotion

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>ÜBERSICHT .....</b>	<b>1</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>2</b>
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 AORTENKLAPPENSTENOSE .....	1
1.1.1 <i>Epidemiologie und Ätiologie</i> .....	1
1.1.2 <i>Pathophysiologie und Klinik</i> .....	1
1.1.3 <i>Diagnostik und Therapie</i> .....	2
1.2 KONVENTIONELLER CHIRURGISCHER AORTENKLAPPENERSATZ (AKE) .....	3
1.3 INTERVENTIONELLE AORTENKLAPPENIMPLANTATION (TAVI) .....	4
1.3.1 <i>Geschichte und Entwicklung der TAVI allgemein und am UKSH Kiel</i> .....	4
1.3.2 <i>Zugangswege und Komplikationen der TAVI</i> .....	5
1.4 PROGNOTISCHER NUTZEN VON BIOMARKERN .....	7
1.4.1 <i>Bedeutung von Biomarkern</i> .....	7
1.4.2 <i>Bedeutung des Biomarkers GDF15</i> .....	8
1.5 ZIEL DER ARBEIT .....	10
<b>2 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>11</b>
2.1 STUDIENDESIGN UND PATIENTENKOLLEKTIV .....	11
2.2 DATENERHEBUNG- UND VERARBEITUNG .....	12
2.3 TECHNISCHE ASPEKTE UND IMPLANTATIONSVERFAHREN .....	14
2.4 STATISTISCHE ANALYSE .....	15
<b>3 ERGEBNISSE .....</b>	<b>16</b>
3.1 BESCHREIBUNG DES GESAMTEN PATIENTENKOLLEKTIVS.....	16
3.1.1 <i>Demographische Daten und grundlegende Charakteristika des Patientenkollektivs</i> .....	16
3.1.2 <i>Grunderkrankungen des Patientenkollektivs</i> .....	17
3.1.3 <i>Blutwerte und Biomarker des Patientenkollektivs</i> .....	18
3.1.4 <i>Hämodynamische Parameter des Patientenkollektivs</i> .....	19
3.1.5 <i>Prozedurspezifische Parameter und klinisches Resultat des Patientenkollektivs</i> 20	
3.2 VERGLEICH DER BASISDATEN ANHAND DER PROZEDURARTEN .....	23
3.2.1 <i>Demographische Daten und grundlegende Charakteristika</i> .....	23
3.2.2 <i>Grunderkrankungen</i> .....	24
3.2.3 <i>Blutwerte und Biomarker</i> .....	25
3.2.4 <i>Hämodynamische Parameter</i> .....	26
3.2.5 <i>Prozedurspezifische Parameter und klinisches Resultat</i> .....	27

3.3 VERGLEICH DER BASISDATEN HINSICHTLICH DES ÜBERLEBENS.....	30
3.3.1 <i>Demographische Daten und grundlegende Charakteristika</i> .....	30
3.3.2 <i>Grunderkrankungen</i> .....	31
3.3.3 <i>Blutwerte und Biomarker</i> .....	32
3.3.4 <i>Hämodynamische Parameter</i> .....	34
3.3.5 <i>Prozedurspezifische Parameter und klinisches Resultat</i> .....	34
3.4 VERGLEICH DER BASISDATEN ANHAND PRÄPROZEDURALER GDF15-WERTE .....	37
3.4.1 <i>Demographische Daten und grundlegende Charakteristika</i> .....	37
3.4.2 <i>Grunderkrankungen</i> .....	38
3.4.3 <i>Blutwerte und Biomarker</i> .....	39
3.4.4 <i>Hämodynamische Parameter</i> .....	40
3.4.5 <i>Prozedurspezifische Parameter und klinisches Resultat</i> .....	41
3.5 ANALYSE MORTALITÄTSASSOZIIERTER RISIKOFAKTOREN .....	42
3.6 VERGLEICH DER SIGNIFIKANTEN RISIKOFAKTOREN HINSICHTLICH DER ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT.....	48
3.7 ERGÄNZENDE EFFEKTE IM ZUSAMMENSPIEL VON GDF15 UND DEM LOGISTISCHEN EUROSCORE BZW. NTPROBNP .....	49
5.8 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.....	53
<b>4 DISKUSSION.....</b>	<b>54</b>
4.1 TAVI-ERGEBNISSE IM VERGLEICH .....	54
4.1.1 <i>Präprozedurale Werte sowie klinisches und hämodynamisches Outcome</i> .....	54
4.1.2 <i>Analyse der mortalitätsassoziierten Risikofaktoren</i> .....	56
4.1.3 <i>Analyse der unterschiedlichen Prozedurarten</i> .....	56
4.1.4 <i>TAVI als Alternative zum konventionellen AKE</i> .....	57
4.2 ROLLE DES GDF15 .....	58
4.3 ENTWICKLUNG DER RISIKOSTRATIFIZIERUNG IM VORFELD EINER TAVI.....	60
4.3.1 <i>Risikostratifizierung anhand der klassischen Risikoscores</i> .....	60
4.3.2 <i>Risikostratifizierung anhand von Biomarkern</i> .....	61
4.3.3 <i>Risikostratifizierung anhand sterblichkeitsassoziierten Risikofaktoren</i> .....	62
4.4 LIMITATIONEN DER ARBEIT.....	63
4.5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSSICHTEN.....	64
<b>5 LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>65</b>
<b>6 EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN .....</b>	<b>76</b>
<b>7 DANKSAGUNG.....</b>	<b>77</b>

## Übersicht

**Einleitung:** Die Aortenklappenstenose (AS) ist die häufigste zur Operation führende erworbene Herzklappenerkrankung der Industrienationen. An einer mittel- bis hochgradigen Aortenklappenstenose litten 2012 2-7 % der über 65-Jährigen [1]. Diese Form wurde üblicherweise mit Hilfe eines konventionellen operativen Aortenklappenersatzes (AKE) behandelt. Bei alten Patienten und Hochrisikopatienten wird heutzutage der minimalinvasive Aortenklappenersatz mittels Katheter (TAVI) bevorzugt. Aktuelle Studien demonstrieren die Ebenbürtigkeit, einige sogar die Überlegenheit der TAVI gegenüber der konventionellen Aortenklappenersatztherapie bezogen auf bestimmte Patientengruppen mit festgelegten klinischen Endpunkten [2][3][4]. Die präprozedurale Berechnung des individuellen Risikos hinsichtlich der TAVI-assoziierten Sterblichkeit stellt sich immer noch als sehr schwierig dar.

**Studienziel:** Ziel ist die Entwicklung besserer Möglichkeiten zur präoperativen Risikostratifizierung bezogen auf die Überlebenszeit nach TAVI. In der vorliegenden Arbeit sollte der Nutzen des Biomarkers GDF15 zur Risikostratifizierung im Zuge der TAVI bei degenerativer, kalzifizierender Aortenklappenstenose überprüft werden.

**Material und Methoden:** Alle Patienten, die in dem Zeitraum von Februar 2011 bis Dezember 2013 eine TAVI am UKSH Kiel erhalten hatten (n = 217), wurden in die Studie eingeschlossen. Zu mehreren Zeitpunkten vor und nach TAVI wurde die Konzentration des Biomarkers GDF15 im Blut bestimmt sowie weitere relevante klinische Parameter, Risikoscores und Biomarker erhoben und analysiert.

**Ergebnisse:** Das mittlere Alter der Studienteilnehmer lag bei  $81,8 \pm 6,0$  Jahren, der logistische Euroscore bei 20,1 % (Q1-Q3: 13,6-32,6). Die 30-Tagesmortalität betrug 6,9 %, wobei 30,4 % der Patienten (Median 349 Tage [Q1-Q3: 106–660]) in der Follow-up-Periode starben. Der Median des präprozedural gemessenen GDF15 wies einen Wert von 2256 pg/ml (1585–3082 pg/ml) auf. Hohe GDF15-Werte, wozu die Werte im obersten Quartil mit einem gemessenen GDF15 > 3082 pg/ml gehörten, waren mit einer verminderten Überlebensrate nach TAVI assoziiert. Die Hazard-Ratio für das Überleben nach TAVI ergab 2,4 (KI: 1,5-3,9;  $p < 0,001$ ). Zudem zeigte sich in der multiplen Analyse eine Überlegenheit des GDF15 gegenüber dem etablierten Biomarker NTproBNP.

**Schlussfolgerung:** Die Bestimmung des GDF15 im Rahmen der Risikostratifizierung lieferte einen deutlichen prognostischen Nutzen. Erhöhte GDF15-Werte waren mit einem verminderten Überleben nach TAVI assoziiert, wobei sich GDF15 im Vergleich mit dem etablierten Biomarker NTproBNP als überlegen darstellte. Der Biomarker GDF15 kann zur Risikostratifizierung bei degenerativer, kalzifizierender Aortenklappenstenose im Rahmen des minimal-invasiven Aortenklappenersatzes genutzt werden.

## Abkürzungsverzeichnis

AKE:	Aortenklappenersatz
AS:	Aortenstenose/Aortenklappenstenose
AUC:	Area under the curve
AVG:	aortic valve gradient
BMI:	Body-Mass-Index
COPD:	chronic obstructive pulmonary disease
CRP:	C-reaktives Protein
CT:	Computertomographie
EF:	Ejektionsfraktion
EKG:	Elektrokardiogramm
GARY	German Aortic Valve Registry
GDF15:	Growth Differentiation Factor 15
GFR:	glomeruläre Filtrationsrate
G-Ba:	Gemeinsamer Bundesausschuss
Hb:	Hämoglobin
HK:	Herzkatheter
hsTNT:	high-sensitive/hoch-sensitives Troponin T
KHK:	koronare Herzkrankheit
KI:	Konfidenzintervall
Log ES:	Logistic EuroScore/Logistischer Euroscore
n. s.:	nicht signifikant
NTproBNP:	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
NYHA:	New Yorker Heart Association
pAVK:	periphere arterielle Verschlusskrankheit
Q1-Q3:	Quartile 1-3
sST:	soluble ST2
STS-Score:	Society of Thoracic Surgeons-Score
TA-TAVI:	transapikale TAVI
TAo-TAVI:	transaortale TAVI
TAVI:	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TEE:	transösophageale Echokardiographie
TF-TAVI:	transfemorale TAVI
TTE:	transthorakale Echokardiographie
UKSH:	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
VARC:	Valve Academic Research Consortium

# **1 Einleitung**

## **1.1 Aortenklappenstenose**

### **1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie**

Die kalzifizierende Aortenklappenstenose ist die häufigste zur Operation führende Herzklappenerkrankung der westlichen Welt [1]. Jeder achte Patient erkrankt im Laufe seines Lebens an einer mittel- bis hochgradigen Aortenklappenstenose. Die Inzidenz steigt aufgrund der demographischen Entwicklung der Bevölkerung der Industrienationen stetig an [5]. Das Altern geht mit degenerativen Veränderungen des Körpers einher und kann erhebliche Veränderungen der Organfunktionen und -prozesse zur Folge haben.

Die kalzifizierende Aortenklappenstenose entsteht durch degenerativ-sklerotische Umbauprozesse [1]. Diese Umbauprozesse treten gehäuft nach dem 60. Lebensjahr auf und führen zu einer Verkalkung des Klappensegels bei gleichzeitiger durch Vermehrung des Bindegewebes entstehender Verdickung. Dieses Zusammenspiel führt zu einer Verengung des linken Ausflusstraktes mit einer resultierenden Druckbelastung des linken Ventrikels.

### **1.1.2 Pathophysiologie und Klinik**

Der durch die Aortenklappenstenose bedingte verengte linke Ausflusstrakt führt zu einer chronischen Druckbelastung im Bereich des linken Ventrikels, welcher mit der Ausbildung einer konzentrischen Hypertrophie reagiert [5], [6]. Über einen gewissen Zeitraum kann dieser Kompensationsmechanismus vom Herzen aufrechterhalten werden, sodass die Auswurfraction und Pumpfunktion zunächst im Normbereich bleiben [6]. Bei Persistenz der Druckbelastung und progredienter Entwicklung der Hypertrophie kommt es zu einem Versagen der Kompensationsmechanismen mit dem Resultat der klinischen Herzinsuffizienz.

Das klinische Erscheinungsbild der Aortenklappenstenose ist sehr vielfältig. Patienten mit einer leichten oder mittelgradigen Aortenklappenstenose beschreiben oft keinerlei Symptome. In fortgeschrittenen Stadien tritt als typische klinische Symptomatik eine belastungsabhängigen Dyspnoe und Angina pectoris auf. Darüber hinaus werden Schwindel bzw. Synkopen als Resultate der verengten Klappe beschrieben. Zusätzlich geben die Patienten üblicherweise eine ausgeprägte Leistungsminderung sowie eine starke Müdigkeit als Symptome an [5].

Die Aortenklappenstenose ist mit einer guten Prognose vergesellschaftet, so lange noch keine klinisch auffällige Symptomatik besteht. Kommt es zur Ausbildung einer

symptomatischen Aortenklappenstenose, sinkt die Prognose rapide mit einer stark limitierten 2-Jahresüberlebensrate von unter 50 % [5].

### 1.1.3 Diagnostik und Therapie

Die Diagnose der Aortenklappenstenose wird sowohl über klinische als auch invasive Verfahren gestellt. Im Rahmen der klinischen Diagnostik findet sich auskultatorisch ein spindelförmiges, raues Systolikum mit einem Punctum maximum über dem 2. Interkostalraum rechts parasternal und einer Fortleitung des Geräusches in die Karotiden [5]. Die Durchführung eines transthorakalen- und ggf. transösophagealen Echos liefert eine genaue Ermittlung des Druckgradienten über der Aortenklappe. Ferner kann mittels Echokardiographie die Berechnung der Klappenöffnungsfläche erfolgen. Zur Diagnosesicherung können das Schreiben eines Elektrokardiogramms (EKG) sowie die Durchführung eines Röntgen-Thorax beitragen.

Bei einer im Echo qualitativ nicht ausreichend darstellbaren Stenose wird zur Quantifizierung der Stenose eine invasivere Diagnostik in Form eines Linksherzkatheters herangezogen.

Mit Hilfe der verschiedenen diagnostischen Verfahren erfolgt eine Gradeinteilung der Aortenklappenstenose (Tab. 1). Diese spielt unter anderem eine wichtige Rolle bei der Wahl der passenden Therapieoption. Die Einteilung in die unterschiedlichen Schweregrade erfolgt durch die Bestimmung der Aortenklappenöffnungsfläche (normal: 2,5-4,5 cm<sup>2</sup>) und des mittleren transvalvulären Druckgradienten über der Aortenklappe.

*Tabelle 1: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose nach den amerikanischen Guidelines (ACC/AHA 2014) [7].*

<b>Schweregrad-einteilung</b>	<b>Aortenklappenstenose</b>		
	leicht	mittelgradig	schwer
Klappenöffnungsfläche (cm <sup>2</sup> )	> 1,5	1,0-1,5	< 1,0
mittlerer Druckgradient (mmHg)	< 20	20–40	> 40

Hinsichtlich der Therapieoptionen der schweren Aortenklappenstenose werden konservative von invasiven Verfahren unterschieden. Konservativ, beispielsweise unter Einsatz von Statinen und Diuretika, werden vor allem asymptomatische Patienten behandelt. Weiterhin ist die konservative Therapie eine Option zur vorübergehenden Entlastung während der



Zeitüberbrückung bis zum invasiven Eingriff. Sobald die Herzinsuffizienz klinisch symptomatisch wird, ist ein operativer Eingriff zur Behebung der hochgradigen Stenose notwendig [5]. Bei den invasiven Verfahren wird der konventionelle chirurgische Herzklappenersatz von der minimal-invasiven Katheterintervention differenziert. Das Standardtherapieverfahren für eine schwere Aortenklappenstenose ist nach wie vor die offen-chirurgische Operation unter dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine.

Die Indikation für die Durchführung eines chirurgischen Klappenersatzes wird stets bei einem Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und Auftreten einer Symptomatik gestellt. Darüber hinaus stellen asymptotische Patienten mit dennoch bestehender schwerer Aortenklappenstenose und zusätzlichem Vorliegen einer reduzierten systolischen linksventrikulären Funktion ( $EF < 50 \%$ ), einer schweren linksventrikulären Hypertrophie ohne bestehende Hypertonie oder mittel- bis hochgradig verkalkter Aortenklappe und rascher resultierender hämodynamischer Progression weitere Indikationsgebiete dar [5].

Das etablierte, konventionelle offen-chirurgische Verfahren wird jedoch nicht für jeden Patienten als geeignete Variante angesehen. Besonders für ältere, multimorbide Patienten kann dieses Verfahren mit einem hohen Risiko verbunden sein. Aus diesem Grund hat sich in den letzten Jahren der Herzklappenersatz mittels Katheter (TAVI) bei dieser Patientenpopulation etabliert und gewinnt immer mehr Bedeutung als geeignete Alternative für Patienten, die ein zu hohes Risiko für eine offene Operation aufweisen oder als inoperabel erachtet werden [8]–[10]. Nach aktuellen Studien stellt die TAVI nicht nur für Hochrisikopatienten sondern ebenso für Patienten mit einem mittleren Operationsrisiko eine gleichwertige bzw. bessere Alternative zur Behandlung der Aortenklappenstenose dar [4], [11]. Neben der Schonung und Endokarditisprophylaxe bietet TAVI als alternative Therapie der Hochrisikopatienten die Möglichkeit, die Lebensqualität inoperabler Patienten deutlich zu verbessern [9].

## **1.2 Konventioneller chirurgischer Aortenklappenersatz (AKE)**

Der konventionelle chirurgische Aortenklappenersatz (AKE) ist der primäre Behandlungsansatz für jüngere Patienten (Alter  $< 75$  Jahre) mit einem logistischen Euroscore von  $< 10,0$  und einem STS-Score von  $< 5,0$  [9]. Diese Scores gehören zu den klassischen Risikoscores der Herzchirurgie und dienen der Ermittlung des Risikos der 30-Tagessterblichkeit nach einem herzchirurgischen Eingriff. Risikofaktoren und Kontraindikationen müssen vor Indikationsstellung ausgeschlossen werden. Die Operation erfolgt durch ein Team von Herzchirurgen unter standardisierten Bedingungen. Der

Brustkorb wird zum Beginn der OP über eine mediane Sternotomie eröffnet. Unter dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und Infundierung einer kardioplegen Lösung wird das Herz freipräpariert, die Aorta inzidiert, die stenosierte Aortenklappe exzidiert, nach Entkalken der Aortenring ausgemessen und die neue Klappe implantiert.

Bei der konventionellen AKE-Operation werden mechanische bzw. biologische Herzklappensysteme verwendet. Beide Arten besitzen Vor- und Nachteile, die ein genaues Abwägen vor der Behandlung erfordern. Mechanische Klappen haben theoretisch eine lebenslange Haltbarkeit [12], jedoch den gravierenden Nachteil, dass eine dauerhafte antikoagulatorische Therapie mit Cumarinderivaten notwendig wird. Diese Klappen werden bevorzugt jungen Menschen implantiert, um die Wahrscheinlichkeit einer Reoperation mit erneutem Ersatz der Klappe zu reduzieren. Bei biologischen Klappen entfällt der Nachteil der lebenslangen Antikoagulation. Das bevorzugte Einsatzgebiet dieser Klappen sind daher die Patienten, die Kontraindikationen für eine antikoagulatorische Therapie aufweisen oder ältere Patienten. Als Nachteil der biologischen Klappe wird der unaufhaltsame, degenerative Alterungsprozess und die resultierende begrenzte Haltbarkeit angesehen [12]. In der Gruppe der biologischen Prothesen werden Homografts (homologe Klappen) von Xenografts (heterologe Klappen) unterschieden. Xenogene Herzklappen bestehen aus Rinderperikard oder Aortenklappen vom Schwein. Homografts hingegen sind menschlichen Ursprungs. Die Antikoagulation bei Implantation einer biologischen Klappe beschränkt sich auf wenige Monate nach dem Eingriff [12].

### **1.3 Interventionelle Aortenklappenimplantation (TAVI)**

#### **1.3.1 Geschichte und Entwicklung der TAVI allgemein und am UKSH Kiel**

Die erste TAVI wurde im Jahre 2002 von Dr. Alain Cribier an einem als inoperabel erachteten Patienten durchgeführt. Bei diesem Patienten handelte es sich um einen 57-jährigen Mann mit zahlreichen Vorerkrankungen und einer schweren kalzifizierenden Aortenklappenstenose [13]. Die neue Aortenklappe wurde über einen transseptalen, anterograden Zugang mittels Katheter ohne Auftreten von Komplikationen implantiert. Die Operation verlief erfolgreich mit dem Resultat einer leichten postoperativen paravalvulären Insuffizienz, bei dennoch exzellenter Klappenfunktion im Verlauf. Der Patient verstarb 17 Wochen nach der OP an nicht-kardialen Ursachen [13], [14].

Inzwischen werden in über 40 Ländern der Welt Tag für Tag Herzklappen mittels Katheter implantiert [14]. Somit revolutionierte Cribier eine neue Art der Operation, die den ersten Schritt in der Entwicklung der TAVI auf dem Weg zum Standardverfahren in der Behandlung

von Hochrisikopatienten und inoperablen Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose als Alternative zum konventionellen AKE darstellte.

Am UKSH Kiel finden seit 2008 regelmäßig an 2 Tagen in der Woche TAVI statt. Das TAVI-Team besteht aus Kardiologen und Herzchirurgen und wird in einem modernen Hybrid-OP durchgeführt. Bis Ende 2015 wurden insgesamt 778 erfolgreiche TAVI durchgeführt, davon 446 über einen transfemorale Zugang. Aktuelle Studien belegen, dass die TAVI der medikamentösen Standardtherapie, einschließlich Ballonvalvuloplastie, überlegen ist [9]. Das zeigte die Partner-B-Studie von 2010, bei der nach einem Jahr die Sterblichkeit in der Standardtherapiegruppe mit 50,7 % gegenüber der TAVI-Gruppe mit 30,7 % signifikant erhöht war ( $p < 0,001$ ) [10]. Die im Folgejahr durchgeführte randomisierte Partner-A-Studie von 2011 demonstrierte bei 699 Patienten (mittleres Alter: 84,1 Jahre, logistischer Euroscore  $29,2 \pm 16,0$  %) mit hochgradiger Aortenklappenstenose und einem erhöhten Operationsrisiko, dass die TAVI der konventionellen OP in dieser Patientengruppe gleichwertig ist mit einer 30-Tagessterblichkeit von 3,4 % im Vergleich zu 6,4 % in der Gruppe mit konventioneller OP ( $p = 0,07$ ) [2], [9], [10]. Der minimal-invasive Aortenklappenersatz mittels Katheter gewinnt daher immer mehr an Bedeutung in der Behandlung der hochgradigen Aortenklappenstenose bei älteren Patienten und Hochrisikopatienten als gleichwertige Alternative zum konventionellen AKE.

### **1.3.2 Zugangswege und Komplikationen der TAVI**

Bei der kathetergestützten Aortenklappenersatztherapie lassen sich drei unterschiedliche Zugangswege differenzieren: der transfemorale, der transapikale und der transaortale Zugang. Der transfemorale Zugang erfolgt über die Leiste mit anschließendem Verschluss durch ein transkutanes Verschlusssystem wohingegen bei dem transapikalen Zugang eine Minithorakotomie durchgeführt wird, um den Zugang zur Herzspitze zu ermöglichen. Diese Prozedur wird in Vollnarkose durchgeführt und ist ebenfalls ein minimal-invasiver Eingriff, der abschließend chirurgisch durch Nähte verschlossen wird [15], [16]. Der transaortale Zugang erfolgt entweder über eine partielle obere Sternotomie oder eine rechtsseitige anteriore Thorakotomie auf Höhe des zweiten Interkostalraums [17], [18], wobei die Prothese direkt über die Aorta ascendens eingebracht wird [15]. Die transfemorale Zugangsweise hat den großen Vorteil, dass eine Lokalanästhesie für diese Art von OP ausreichend ist und somit das Anästhesierisiko sinkt [15]. Die Vorteile des transfemorale Zuganges finden sich auch in aktuellen Studien wieder. Laut Biancari (2015) sollte eine TF-TAVI bevorzugt gewählt werden, da sie komplikationsärmer sei und bessere Überlebensraten zeige [19]. Auch Ruparelia veröffentlichte 2016, dass die TF-TAVI eine verlängerte Überlebenszeit im Gegensatz zu anderen Zugangswegen aufweist [20]. Nicht nur für die Behandlung der

Hochrisikopatienten, sondern auch der Patienten mit einem mittleren Operationsrisiko wies Leon (2016) eine geringere Sterblichkeit nach TAVI mittels transfemoralem Zugangsweg im Vergleich zu einem transapikalen oder transaortalen Zugang nach [11]. Neben dem transfemoralem zeigt auch der transaortale Zugangsweg durch anhaltende Lernprozesse gleichwertige Ergebnisse als Alternative zu anderen Zugangswegen [17], [21], wie Bramlage et al 2014 demonstrierten.

Bei jeder Operation können Komplikationen auftreten, die als harmlos oder schwer eingestuft werden und gegebenenfalls einer akuten Behandlung bedürfen. Zu den häufigsten Komplikationen gehören die paravalvuläre Insuffizienz sowie AV-Überleitungsstörungen [1], [5], [9], [22]. In der aktuellen Literatur wird die Häufigkeit des Auftretens einer paravalvulären Insuffizienz diskutiert und zum Teil widerlegt. Mögliche Ursachen, die für das Zustandekommen eines paravalvulären Lecks verantwortlich gemacht werden, sind unter anderem eine stark verkalkte native Aortenklappe, die es der Prothese unmöglich macht, den gesamten Anulus abzudichten und eine suboptimale Platzierung der Prothese. Dem Auftreten dieser Komplikation wurde durch Überarbeitung der Klappenprothesen und Entwicklung neuer Generationen entgegengewirkt und somit das Vorkommen paravalvulärer Insuffizienzen weitestgehend aufgehoben [4], [9], [23]. Die Diagnose einer paravalvulären Insuffizienz wird mittels eines Echos und einer Angiographie am Ende der Intervention gestellt und dokumentiert [12]. AV-Überleitungsstörungen als weitere Komplikation treten meist postoperativ auf und machen häufig die Implantation eines Herzschrittmachers (bei 6-27 % der Patienten) notwendig [8]. Bei ca. 4 bis 5 % der Patienten treten diese Rhythmusstörungen nach der Intervention neu auf [9]. Weitere im Verlauf der TAVI vorkommende Schwierigkeiten sind die Verlegung der Koronarostien durch die Klappenprothese und das Auftreten neurologischer Komplikationen [8], [9]. Nach Angaben des GARY kommt es bei 0,3 % der Patienten zu moderaten bzw. schwerwiegenden Klappeninsuffizienzen nach TF-TAVI [8]. Postinterventionell liegt die Rate der neu aufgetretenen Schlaganfälle bei 1,7 % (TF-TAVI) und 2,3 % für die TA-TAVI [8]. Die Partner-A-Studie zeigte eine Gesamtrate neurologischer Ereignisse von 6,7 %, die CoreValve High Risk-Studie von 4,9 % innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI [3]. Spezielle Komplikationen können bei transvaskulären Eingriffen auftreten. Prozedurbedingt kann es sowohl zu Perforationen und Dissektionen sowie zu Rupturen der Gefäße kommen. Darüber hinaus können Gefäßverschlüsse und arterielle Blutungen aus dem Eintrittsbereich auftreten, die mittlerweile allerdings sehr selten als Komplikation auftreten [9]. Ein Versagen der typischen Verschlusssysteme kann für die meisten der auftretenden Komplikationen an den Gefäßen verantwortlich gemacht werden [9]. Treten akute, schwerwiegende Komplikationen während der Prozedur auf, kann ein herzchirurgisches Eingreifen mit Eröffnung des Brustkorbes und Fortführung einer offen-chirurgischen OP notwendig werden. Zu diesen

schwerwiegenden Komplikationen gehört unter anderem die Anulusruptur, die zu hämodynamischen Instabilitäten führen kann und somit akut behandlungsbedürftig ist. Als weitere akute Komplikationen werden eine Aortendissektion sowie eine Ventrikelperforation und die Entwicklung einer Perikardtamponade angesehen. Ferner sind die Embolisation der Klappenprothese in den linken Ventrikel bzw. in die Aorta sowie die Verlegung der Koronarostien durch die Prothese lebensbedrohliche Ereignisse und bedürfen eines umgehenden Eingreifens. Alle diese akuten, schwerwiegenden Komplikationen treten selten auf. Auch zu den oben genannten neurologische Auffälligkeiten kommt es der aktuellen Literatur zufolge selten [8]. Ein weiterhin großes Problem ist die beeinträchtigende postprozedurale Nierenfunktion, die durch die Verwendung nephrotoxischer Kontrastmittel entsteht [9] und schwerwiegende postoperative Komplikationen verursachen kann.

Die Modernisierung der Klappen und Klappensysteme führt zwar zu einem Rückgang der TAVI-assoziierten Komplikationen, die Sterblichkeit ist aber aufgrund der bei alten- und Hochrisikopatienten vorliegenden Komorbiditäten dennoch stets erhöht. So liegt nach Angaben des GARY die klinische Mortalität nach TF-TAVI bei 5,1 %, die TA-TAVI weist eine Krankenhaussterblichkeit von 7,7 % auf [8].

Diese Ausgangssituation verlangt eine genaue Risikostratifizierung vor dem interventionellen Eingriff, die eine Bestimmung des individuellen Risikos und eine Aussage über den Nutzen der TAVI bei Hochrisikopatienten ermöglicht. Diese Risikostratifizierung stellt sich trotz intensiver Forschung immer noch als schwierig dar. Im Zuge der vorliegenden Arbeit wird deshalb der Biomarker GDF15 als möglicher Indikator hinsichtlich einer verbesserten Risikostratifizierung bei minimal-invasivem Aortenklappenersatz bei degenerativer Aortenklappenstenose getestet.

## **1.4 Prognostischer Nutzen von Biomarkern**

### **1.4.1 Bedeutung von Biomarkern**

Biomarker sind Moleküle, die im Körper von verschiedenen Organen produziert und in den Organismus ausgeschüttet werden. Sie können in Körperflüssigkeiten bestimmt werden und im Körper stattfindende Prozesse widerspiegeln. Aufgrund dieser Funktion gelten sie als Parameter, die eine Aussage über den biologischen sowie pathologischen Zustand des Körpers bzw. eines Organsystems erlauben [24]. Sie werden zur Diagnose und Einschätzung unterschiedlicher Erkrankungen herangezogen.

Im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen existieren verschiedene Biomarker, die standardmäßig zur Beurteilung und Prognoseeinschätzung genutzt werden. Dazu gehören

vor allem das NTproBNP bzw. BNP und die Troponine T und I. Das Peptid BNP/NTproBNP wird bei kardialen Stress, wie Volumen- und Druckbelastung des Herzens, vermehrt aus den Myozyten ausgeschüttet. Somit wird es als spezieller Marker zur Beurteilung und Diagnose der Herzinsuffizienz herangezogen. Troponin T gehört zu einem Proteinkomplex, der aus drei Untereinheiten besteht. Das kardiale Troponin T wird im Herzmuskel exprimiert und bei einer Herzschädigung durch den Untergang der Myozyten vermehrt freigesetzt. Etwa 3 Stunden nach Beginn der Schädigung kann das Troponin T im Serum nachgewiesen werden. Es stellt somit einen sehr guten Marker für die Diagnose des Myokardinfarkts dar und korreliert in seiner Höhe mit der Prognose des Patienten [12].

Auch neuere Biomarker, wie GDF15, sST2 und Osteopontin, spielen eine zunehmend größere Rolle in der Beurteilung der Schwere der Herzinsuffizienz, wobei insbesondere das in der vorliegenden Arbeit behandelte GDF15 immer mehr an Aufmerksamkeit gewinnt.

#### **1.4.2 Bedeutung des Biomarkers GDF15**

Growth Differentiation Factor 15 (GDF15) ist nach Bootcov (1997) ein Zytokin, das zur Transforming Growth Factor- $\beta$ -Superfamilie (TGF- $\beta$ ) gehört. Es wird als Vorläuferprotein synthetisiert, aus dem nach Abspaltung verschiedener Gruppen ein dimeres Protein entsteht [25]. Im gesunden Körper wird GDF15 nur in sehr geringen Mengen produziert.

Bei Entzündungsreaktionen und immunologischen Prozessen spielt GDF15 eine besondere und wichtige Rolle und wird vermehrt gebildet [26], [27]. So wird es unter anderem bei oxidativem Stress, mechanischer Dehnung des Herzens und ischämischen Reaktionen sowie Reperfusionen aus den Kardiomyozyten ausgeschüttet. Auch andere Zellen, wie Adipozyten, Endothelzellen und Makrophagen, können aufgrund bestimmter Induktionsfaktoren eine vermehrte Expression von GDF15 aufweisen [27]. Diesen pathophysiologischen Mechanismen folgend konnte GDF15 eine signifikante Rolle bei kardiovaskulären Erkrankungen nachgewiesen werden. So demonstrierten Frank et al. (2008) eine starke Expression von GDF15 aus den Kardiomyozyten, induziert durch pathologische Stimuli zum Beispiel im Rahmen eines Myokardinfarktes oder starker Belastung des Herzens [28]. Darüber hinaus wurde GDF15 bereits 2010 die Fähigkeit als Risikoprädiktor für die Gesamtmortalität, insbesondere in Hinsicht auf die kardiovaskuläre- und tumorbedingte Sterblichkeit, nachgewiesen [29]. In einer Studie von Widera et al. 2013 wurde dies ebenfalls bezogen auf die Risikobestimmung im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms bestätigt [30], [31]. Darüber hinaus zeigten auch Wallentin et al. (2013) die Assoziation von erhöhten GDF15-Werten und der kardiovaskulären Sterblichkeit [32]. Im Zuge der Risikobestimmung hinsichtlich eines Vorhofflatterns/-flimmerns demonstrierten Rienstra et al. 2014 keinen signifikanten Zusammenhang und somit keine zusätzliche prognostische Information bei erhöhten GDF15-Werten [33]. Kempf et al. (2009) beschrieben

erhöhte GDF15-Werte bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. Zusätzlich korrelierte in der Studie die Höhe des GDF15-Spiegels mit dem Ausmaß der beeinträchtigten kardialen bzw. vaskulären Funktion [27]. Nach einer anderen, im Jahre 2007 veröffentlichten Studie Kempfs ist GDF15 ebenfalls ein guter prognostischer Marker hinsichtlich des Sterberisikos bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sowie ein effektiver Risikoprädiktor im Rahmen eines ST-Hebungsinfarktes [26], [34]. Diese Studien demonstrierten, dass die Mortalität mit ansteigenden GDF15-Werten zunahm [26], [27].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Höhe des GDF15-Spiegels mit der Prognose eines Patienten, der an einer kardiovaskulären Erkrankung leidet, assoziiert ist [26], [27].

GDF15 spielt nicht nur im Zusammenhang kardiovaskulärer Erkrankungen eine besondere Rolle. Interessanterweise scheint es auch eine Aufgabe bei Regulationsmechanismen verschiedener Stoffwechselwege zu haben. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 wiesen aktuellen Studien zufolge erhöhte GDF15-Werte auf. Somit stellt sich GDF15 ebenso als effizienter Biomarker für die Identifizierung von Menschen dar, die ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung eines Diabetes Typ 1 oder durch Diabetes verursachte kardiovaskuläre Erkrankungen haben [35]. Eine vermehrte Expression wurde auch bei Stoffwechselerkrankungen im Rahmen von Nierenschädigungen und Schwangerschaften beobachtet [35]–[38]. Sugulle et al. (2009) beschrieb eine vermehrte Expression von GDF15 bei komplizierten Schwangerschaften im Rahmen eines Diabetes mellitus oder Schwangerschaftskomplikationen, wie einer Präeklampsie [37]. Nicht nur bei bestimmten Schwangerschaftspathologien, sondern auch in der unproblematischen Schwangerschaft wiesen Moore et al. (2003) erhöhte GDF15-Level im Serum der schwangeren Frauen nach [36]. Zudem wurde die Bedeutung des GDF15 bei tumorbedingten Erkrankungen untersucht. Nach Mehta et al. (2015) sind hohe GDF15-Level mit einer erhöhten Sterblichkeit bei kolorektalen Karzinomen assoziiert [39]. Auch Lerner et al. (2015) beschreiben den Zusammenhang zwischen erhöhten GDF15-Werten und Krebserkrankungen, speziell mit dem tumorbedingten Gewichtsverlust bei Krebserkrankungen [40].

Bisher wurde die Rolle des GDF15 als möglicher neuer Biomarker im Rahmen der TAVI hinsichtlich der Prognose und Risikobeurteilung noch nicht erforscht.

## 1.5 Ziel der Arbeit

Die Risikostratifizierung für alte Patienten und Hochrisikopatienten mit schwerer Aortenklappenstenose erweist sich trotz intensiver Forschung als sehr schwierig.

Aufgrund der dominanten Rolle des GDF15 als prognostischer Marker im Rahmen kardiovaskulärer Ereignisse lässt sich vermuten, dass präprozedural erhöhte GDF15-Werte ebenfalls einen prognostischen Wert für das Überleben der TAVI-Patienten mit kalzifizierender Aortenklappenstenose darstellen. In dieser Arbeit soll geklärt werden, ob GDF15 als prognostischer Biomarker für die Risikostratifizierung der TAVI-Patienten geeignet und somit im Rahmen der präoperativen Diagnostik von Nutzen ist. Darüber hinaus soll die Verlässlichkeit des GDF15 auch im Vergleich zu dem etablierten Biomarker NTproBNP getestet werden. Wie Kempf in seiner Studie 2009 zeigte, ist die prognostische Information von GDF15 unabhängig von anderen klinischen bzw. herzspezifischen, etablierten Biomarkern [27]. Deshalb werden in dieser Analyse neben der Bestimmung des GDF15 weitere Biomarker, wie NTproBNP und Troponin T, bestimmt und miteinander verglichen.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist die weitreichende Erhebung des Gesundheitszustandes mittels bestimmter klinischer Fragebögen, die Sammlung klinischer Parameter und umfassender Bildgebungen sowie intra- bzw. postoperativer Daten. Zusätzlich erfolgt ein regelmäßiges Follow-up der Patienten, um Langzeitergebnisse zu ermitteln. Diese grundlegenden Informationen dienen unter anderem der Erweiterung des Kieler TAVI-Registers, welches durch die Bandbreite an unterschiedlichen Daten zu einer Verbesserung der Risikostratifizierung aller TAVI-Patienten beitragen soll.



## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die klinische Studie wurde als prospektive monozentrische Kohortenstudie angelegt. Die Erfassung der Daten erfolgte über einen Zeitraum von 2 Jahren und 11 Monaten von Februar 2011 bis Dezember 2013. Insgesamt wurden in dieser Zeit 217 konsekutive Patienten in die Studie eingeschlossen und ein vollständiger Datensatz bestehend aus klinischen Parametern, wie Alter und Geschlecht, Vorerkrankungen und Voroperationen, sowie Blutwerten, Biomarkern, Risikobewertungen und verschiedenen VARC-Kriterien [41] erhoben. Darüber hinaus wurden zur Beurteilung des Gesundheitszustandes spezielle Fragebögen (SF-36) [42] verwendet und ein 6-Minuten-Gehtest [43] durchgeführt, um einen ausführlichen Eindruck des klinischen Zustandes des Patienten zu erlangen. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Überlebenszeit festgelegt.

Zu den Einschlusskriterien zählte die Aufnahme in das Kieler TAVI-Register, das Anfang 2011 in Kiel eingeführt wurde. Dieses Register erfasst seitdem alle Patienten, die sich am UKSH Kiel einer TAVI unterziehen. Der Fokus liegt auf Biomarkern sowie weiteren molekularen Signaturen und deren Beobachtung im Langzeitverlauf. Die Indikation zur Durchführung einer TAVI wird durch das „Heart-Team“ gestellt. Dieses Team besteht aus Kardiologen und Herzchirurgen und wird teilweise noch durch herzchirurgisch erfahrene Anästhesisten ergänzt. Zu den Indikationen gehörten die Diagnose einer schweren Aortenklappenstenose mit einem mittleren Gradienten von  $\geq 40$  mmHg sowie ein Durchflussmaximum von  $\geq 4$  m/s und einer Aortenklappenöffnungsfläche  $\leq 1$  cm<sup>2</sup>. Die Ergebnisse der bekannten Tests zur Risikobestimmung (logistischer Euroscore, logistischer Euroscore II, STS-Score) wurden ebenfalls berücksichtigt [44], [45]. Darunter fiel ein erhöhtes Risiko mit einem STS-Score  $\geq 10$  % und/oder einem logistischen Euroscore  $\geq 20$  %. Weiterhin gehörten ein Alter  $\geq 75$  Jahre und das Vorhandensein von Vorerkrankungen zu den Einschlusskriterien [9]. Am UKSH Kiel herrschten die laut aktuellem Beschluss vom G-Ba (2016) bestimmten Gegebenheiten, um optimale Voraussetzungen für die Durchführung und die Nachbehandlung der TAVI zu gewährleisten. Dazu gehörte das Vorhandensein einer kardiologischen und herzchirurgischen Fachabteilung am Standort sowie einer Intensivstation und bestimmter medizinischer Geräte [46]. Ausschlusskriterien beruhten auf klinischer oder anatomischer Natur. Zu den klinischen Kontraindikationen zählte eine geschätzte Lebenserwartung von  $\leq 1$  Jahr und eine nicht ersichtliche Verbesserung der Lebensqualität durch die Operation aufgrund vorliegender Begleiterkrankungen [9], [47]. Als anatomisches Ausschlusskriterium galt das Vorliegen von Thromben, eine aktive Endokarditis oder eine inadäquate Größe des Aortenannulus  $\leq 18$  mm oder  $\geq 29$  mm, bedingt

durch die zur Verfügung stehenden Klappenprothesen. Auch unzureichende Zugangsmöglichkeiten aufgrund einer starken Verkalkung des Gefäßes oder einer nicht ausreichende Größe des Gefäßes stellten eine Kontraindikation für die Durchführung einer TAVI dar [1], [9], [47]. Kontraindikationen zur Durchführung einer transapikalen TAVI waren ein kalzifiziertes Perikard, eine anatomisch nicht erreichbare Herzspitze oder eine bereits erfolgte Operation am linken Ventrikel [1]. Wenn durch genannte Kontraindikationen der transfemorale oder transapikale Zugang nicht möglich waren, wurde der transaortale Zugang gewählt. Waren die Voraussetzungen und anatomischen Gegebenheiten des Patienten nicht eindeutig bestimmbar, wurde die klinische Situation mit Betrachtung der Begleiterkrankungen, dem Ausmaß der Verkalkung und die im Vorhinein gesicherte Möglichkeit der Revaskularisierung in die Entscheidungsfindung miteinbezogen [47].

Alle an der Studie teilnehmenden Patienten hatten ihr schriftliches Einverständnis zur Datennutzung erklärt und einem regelmäßigen Follow-up zugestimmt. Die Studie wurde von der Ethikkommission geprüft und zugelassen.

## **2.2 Datenerhebung- und Verarbeitung**

Die erfassten Patienten durchliefen prä- sowie postprozedural ein festgelegtes Schema. 24 Stunden vor der OP wurde Blut abgenommen, sofort zentrifugiert sowie abgefüllt und verarbeitet. Im Blut wurden folgende Werte bestimmt: GDF15, NTproBNP und hsTnT sowie CRP, Kreatinin, die GFR und das Hämoglobin. Die verarbeiteten Blutproben wurden bei -80 °C gelagert. Die Bestimmung des GDF15 erfolgte im Zentrallabor der Fakultät (UKSH Kiel). Dort wurde ein Festphasen-Sandwich-ELISA zur Messung des Biomarkers durchgeführt. Die Probe, die zur Testung benutzt wurde, stammte von R&D Systems, Wiesbaden-Nordenstadt. NTproBNP wurde im Kieler Labor mittels eines Roche-Systems (F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Schweiz) gemessen.

Im Rahmen der Studie wurden vor der Prozedur ausführliche demographische und klinische Daten erhoben. Diese Informationen wurden über Programme, wie Orbis (Agfa HealthCare GmbH, Bonn) Lauris (F.Hoffmann-La Roche AG) und Centricity (GE HealthCare), sowie über alte Arztbriefe, direkte und Fremdanamnesen gesammelt.

Zu den erhobenen Parametern gehörten: Alter, Geschlecht und BMI sowie das Vorliegen von Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Hypertonie, KHK, COPD, zerebrovaskulären Erkrankungen, peripher vaskulären Erkrankungen und chronischem Vorhofflimmern bzw. -flattern. Außerdem wurden NYHA-Klasse und erfolgte Voroperationen dokumentiert und die bekannten Tests zur Risikobestimmung (STS-Score, logistischer Euroscore, logistischer

Euroscore II) durchgeführt. Hierbei wurde durch standardisierte Fragen unter Einbeziehung bestehender Vorerkrankungen das Risiko ermittelt innerhalb von 30 Tagen nach der Operation zu versterben [44] [48] [49]. Hämodynamische Parameter wurden ebenfalls erhoben und erfasst. Nach dem üblichen Standard der präoperativen Diagnostik am UKSH Kiel wurde präprozedural bei jedem Patienten eine transthorakale bzw. transoesophageale Echokardiographie durchgeführt und ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm geschrieben. Alle Patienten erhielten eine Koronarangiographie vor der Operation. Die Bildgebung wurde durch eine Computertomographie des Herzens und der Gefäße komplettiert. Bei vorliegenden Gefäßstenosen wurde im Vorfeld eine perkutane Koronarintervention durchgeführt. Dies geschah, wenn nötig, ein Monat im Voraus. Zu einer detaillierteren Einschätzung des körperlichen und vor allem psychischen Gesundheitszustandes vor der Prozedur erhielten die Patienten Gesundheitsfragebögen. Dazu gehörte der Gesundheitsfragebogen SF-36, welcher ein Messinstrument zur Einschätzung der individuellen gesundheitsbezogenen Lebensqualität darstellt. Bereiche, die der Fragebogen abdeckt, sind Vitalität, körperliche Funktionsfähigkeit und Schmerzen, psychisches Wohlbefinden und die allgemeine Gesundheitswahrnehmung. Als weitere präprozedurale Maßnahme wurde mit allen Patienten ein 6-Minuten-Gehtest zur Kontrolle der kardiovaskulären Leistungsfähigkeit durchgeführt [42], [43], [15]. Auch während der Prozedur wurden verschiedene Daten erhoben. Zu diesen prozeduralen Variablen gehörten die Angabe der gebrauchten Kontrastmittelmenge, die Länge der Prozedur und Komplikationen, die während der Operation auftraten. Um den Verlauf und die Entwicklung der klinischen Parameter, der Biomarker und des aktuellen Gesundheits- und Leistungszustands nachzuvollziehen, wurde eine erneute Blutentnahme mit Bestimmung der Biomarker am 3. und 7. Tag nach der Prozedur veranlasst. Ebenso wurde der Gesundheitsfragebogen und der 6-Minuten-Gehtest postprozedural wiederholt. Nach der Prozedur wurde standardmäßig eine erneute Echokardiographie durchgeführt, um die Funktionsfähigkeit der implantierten Klappe zu überprüfen und den Rückfluss über der Aortenklappe zu ermitteln. Um typische bei der TAVI auftretende Komplikationen gleichmäßig zu erfassen, wurden die Patienten nach den VARC-2-Kriterien (Valve Academic Research Consortium-2) klassifiziert. Unter den VARC bzw. VARC-2-Kriterien versteht man standardisierte klinische Kriterien und Definitionen, die der Komplikations- und Sicherheitsanalyse dienen und zu einer besseren Vergleichbarkeit von Studien weltweit führen sollen. Das VARC legt folgende Kriterien bzw. klinische Endpunkte fest: Mortalität (Gesamt- sowie periprozedurale Mortalität), das Auftreten eines leichten bzw. schweren Apoplex, das Auftreten von leichten und starken Blutungen, eine postprozedurale Niereninsuffizienz, Myokardinfarkte und vaskuläre Komplikationen, Schrittmacherpflichtigkeit und prothetische Komplikationen. Zu den VARC-Kriterien gehören

ebenso Komplikationen, die direkt mit der TAVI assoziiert sind, wie eine Perikardtamponade oder der Wechsel zu einer offenen Chirurgie während der Prozedur [41].

## **2.3 Technische Aspekte und Implantationsverfahren**

Alle Patienten, die in der vorliegenden Studie eingeschlossen wurden, erhielten eine bovine Edwards Sapien XT Klappe (Edwards Lifescience Inc., Irvine, Kalifornien). Dieser Klappentyp besteht aus Rinderperikard und hat einen stabilen Kobalt-Chromrahmen. Je nach Bedarf ist die Klappe in 23 mm, 26 mm und 29 mm erhältlich und konnte für die unterschiedlichen transfemorale, transapikale sowie transaortale Zugangswege genutzt werden [50]. Die Größe der Prothese wurde entsprechend der Vorgaben je nach Größe des Aortenannulus und Verkalkungsgrad so gewählt, dass sie etwas größer als der Annulus war („oversizing“) [50].

Als Kathetersysteme wurden Novaflex und Novaflex+ für den transfemorale Zugang sowie Ascendra und Ascendra 2 (Edwards Lifescience Inc., Irvine, Kalifornien) für das transapikale Verfahren verwendet. Die Auswahl des Zugangsweges erfolgte anhand bestimmter klinischer Kriterien. So limitierte die Kontraindikation für eine Allgemeinnarkose den Gebrauch des transapikalen Zugangs. Gegen einen transfemorale Zugang sprachen zum Beispiel das Vorliegen einer ausgeprägten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit sowie eine abnorme Form oder ein zu geringer Durchmesser des Gefäßes. Am UKSH Kiel wurde die TAVI überwiegend in der transfemorale Variante durchgeführt. Unabhängig vom Zugangsweg verlief die TAVI-Prozedur über ein einheitliches Grundprinzip. Über einen Draht wurde ein Ballonkatheter auf das Niveau der zu ersetzenden Aortenklappe vorgeschoben und eine Ballonvalvuloplastie unter Durchleuchtung durchgeführt. Durch diese Sprengung wurden die Teile der ursprünglichen Klappe an den Rand gedrängt. Nach der Ballonvalvuloplastie entstand ausreichend viel Platz für die neue Klappenprothese, die auf der Ebene der alten Klappe ersetzt wurde. Über ein spezielles Kathetersystem wurde anschließend die sehr elastische, gefaltete Prothese an die Stelle der ursprünglichen Klappe geführt und dort entweder selbst oder durch einen weiteren Ballon entfaltet [50]. Im Sinne eines „Minimalist Approach“ wurde häufiger auf eine Vordilatation der Klappe bei Nutzung einer ballon-expansiblen Klappe der Edwards Sapien-Familie verzichtet. Die Funktionsfähigkeit der Klappenprothese wurde nach der Implantation durch eine Angiographie mittels Kontrastmittel sowie einer Echokardiographie kontrolliert und im Falle einer zu starken paravalvulären Insuffizienz durch eine Nachdilatation behoben.

## 2.4 Statistische Analyse

Die gesamte statistische Auswertung und Analyse erfolgte mit dem Statistik-Programm SPSS (IBM SPSS Inc.) der Version 17.0 sowie der statistischen Software R Version 2.12.2.

Die kontinuierlich erhobenen Daten wurden sowohl anhand der typischen statistischen Maßzahlen, wie dem Mittelwert, Median, Standardabweichung und der Quartilsabstände, zusammengefasst [51]. Lag eine Normalverteilung der Werte vor, wurde ein T-Test oder Kruskal-Wallis-Test durchgeführt, um statistische Gruppen untereinander zu vergleichen. Kategorielle Merkmale wurden durch relative und absolute Häufigkeiten zusammengefasst. Zur Darstellung des Zusammenhangs bzw. des Einflusses zwischen GDF15 und diesen erhobenen Daten wurde der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest angewendet [51]. Für die Überlebenszeitanalyse wurden kontinuierliche Parameter hinsichtlich eines Merkmals dichotomisiert, wobei in der vorliegenden Arbeit die Unterteilung in ein 1.-3. Quartil mit niedrigen GDF15-Werten und ein 4. Quartil mit hohen GDF15-Werten erfolgte. Um diese entstandenen Gruppen miteinander zu vergleichen, wurde der Log-Rank-Test als Standardverfahren der Überlebenszeitanalyse herangezogen [52]. Graphisch wurde die Überlebenszeit anhand von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Für die gleichzeitige Untersuchung verschiedener Einflussfaktoren wurden die im Log-Rank-Test als signifikant getesteten Variablen einer multiplen Cox-Regressionsanalyse unterzogen [52], [53]. Das Signifikanzniveau (maximale Irrtumswahrscheinlichkeit) für die p-Werte wurde auf einen Wert von 0,05 festgelegt. Als signifikant wurden p-Werte  $\leq 0,05$  eingestuft. Die Tests waren im explorativen Sinne ohne eine Korrektur für das globale Signifikanzniveau anzusehen [54].

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Beschreibung des gesamten Patientenkollektivs**

In dem Zeitraum von Februar 2011 bis Dezember 2013 wurden am UKSH Kiel 232 TAVI durchgeführt. Von den betroffenen Patienten wurden 217 in das Patientenkollektiv dieser Studie aufgenommen, da für sie ein vollständiger Datensatz mit prä-, intra- und postprozeduralen sowie Langzeitverlaufs-Daten vorlag.

Das Hauptmerkmal aller einbezogenen Patienten war eine symptomatische Aortenklappenstenose mit dem Leitsymptom der Dyspnoe sowie den weiteren charakteristischen Symptomen der Leistungsminderung und ausgeprägten Müdigkeit, Schwindel und Synkopen. Die Patienten erhielten eine Edwards Sapien XT-Klappe und wurden unabhängig des gewählten Zugangsweges in die Studie eingeschlossen. Der am häufigsten genutzte Zugangsweg war der transfemorale Zugang, über den 123 (56,7 %) der 217 Patienten die neue Herzklappe erhielten. 72 (33,2 %) Patienten wurden mit einer transapikalen, 22 (10,1 %) mit einer transaortalen TAVI versorgt. Der geringe Anteil an transaortalen TAVI ist auf die Einführung dieses Zugangsweges im November 2012 am UKSH Kiel zurückzuführen.

Der Beobachtungszeitraum betrug im Median 349 Tage (Q1-Q3: 106-660). In dieser Zeit traten insgesamt 66 (30,4 %) Todesfälle auf. Die 30-Tagesmortalität gemäß der VARC-2-Kriterien betrug 6,9 %.

Sowohl die demographischen Daten als auch die Vorerkrankungen, Blutwerte, Biomarker und hämodynamischen Parameter werden zusammengefasst in den Tabellen 1-5 in den folgenden Kapiteln dargestellt.

#### **3.1.1 Demographische Daten und grundlegende Charakteristika des Patientenkollektivs**

Das mittlere Patientenalter im Rahmen dieser Studie lag bei 81,8 Jahren  $\pm$  6,0 Jahren (Tab. 1). 55,8 % der Patienten waren weiblichen Geschlechts, und 44,2 % der Gruppe wurde vom männlichen Geschlecht gebildet. Der BMI betrug 26,2 kg/m<sup>2</sup> (Q1-Q3: 23,7-29,1 kg/m<sup>2</sup>) im Median. Hinsichtlich der Ausprägung der Herzinsuffizienz gehörte über die Hälfte der Patienten der NYHA-Klasse III an (56,2 %) und 28,1 % der NYHA-Klasse II. 11,5 % zeigten eine NYHA-Klasse IV (Beschwerden in Ruhe). Nur geringe Beschwerden bei starker Belastung gaben 4,1 % der Patienten an, die somit der NYHA-Klasse I zugehörig waren.

Der zur Einschätzung des Mortalitätsrisikos unter Berücksichtigung der Vorerkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren ermittelte logistische Euroscore betrug im Median 20,1

(Q1-Q3: 13,6-32,6), der logistische Euroscore II 6,1 (Q1-Q3: 3,8-10,3) und der STS-Score 5,2 (Q1-Q3: 3,5-7,8).

Ausgedrückt in Kategorien bedeutet dies, dass 49,3 % der Kategorie logistischer Euroscore  $\leq 20$  angehörten und 20,7 % der Kategorie  $\geq 20$ . Der logistische Euroscore II wurde in Quartilen kategorisiert und zeigte im 1.-3. Quartil einen Wert  $\leq 10,3$  sowie einen Wert von  $> 10,3$  im 4. Quartil. Der STS-Score wurde kategorisiert in  $\leq 10$  und  $> 10$ , wobei 87,6 % der Patienten einen STS-Score von  $\leq 10$  zeigten.

Tab. 1: Demographische Daten und Grundcharakteristika aller Patienten (Altersangabe: Mittelwert und Standardabweichung, für die anderen Daten Angabe des Medians)

<b>Demographische Daten</b>	<b>Gesamt (n = 217)</b>
Alter (Jahren)	81,8 $\pm$ 6,0
männlich (%)	44,2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,2 (23,7-29,1)
<b>NYHA-Klassifikation (%)</b>	
I	4,2
II	28,1
III	56,2
IV	11,5
<b>STS-Score (%)</b>	5,2 (3,5-7,8)
Kategorie (%)	
$\leq 10$ %	87,6
$> 10$ %	12,4
<b>Log ES (%)</b>	20,1 (13,6-32,6)
Kategorie (%)	
$\leq 20$ %	49,3
$> 20$ %	50,7
<b>Log ES II (%)</b>	6,1 (3,8-10,3)
Kategorie (Quartile)	
$\leq 10,3$ %	75,6
$> 10,3$ %	24,4

### 3.1.2 Grunderkrankungen des Patientenkollektivs

Die meisten Patienten waren kardiovaskulär vorbelastet und mussten sich oft bereits einer oder mehrerer kardiochirurgischer Operationen unterziehen (Tab. 2). An chronischem

Vorhofflimmern/-flattern litten 44,7 % der 217 Patienten. 74,2 % zeigten eine koronare Herzkrankheit (KHK) und 40,1 % waren bereits kardiochirurgisch voroperiert.

Als weitere Vorerkrankungen zeigte sich bei 49,8 % eine Dyslipidämie, gefolgt von Diabetes mellitus, den 29,5 % aufwiesen. Die mit Abstand am häufigsten vorkommende Grunderkrankung war die arterielle Hypertonie mit 90,8 %. Weiterhin waren 18,0 % an einer COPD erkrankt und etwa ein Viertel (25,4 %) litt an einer pAVK. Zerebrovaskuläre Erkrankungen gehörten mit 15,2 % nicht zu den häufigen Komorbiditäten.

Tab. 2: Grunderkrankungen aller Patienten

<b>Grunderkrankungen</b>	<b>Gesamt (n = 217)</b>
Vorhofflimmern/Vorhofflattern (%)	44,7
signifikante koronararterielle Erkrankung (%)	74,2
vorausgegangene Herz-OP (%)	40,1
COPD (%)	18,0
Diabetes (%)	29,5
Dyslipidämie (%)	49,8
Hypertension (%)	90,8
PAVK (%)	25,4
zerebrovaskuläre Erkrankung (%)	15,2

### 3.1.3 Blutwerte und Biomarker des Patientenkollektivs

Sämtliche Blutwerte und Biomarker wurden bei allen Patienten präprozedural, meist 24 Stunden vor der OP, bestimmt (Tab. 3).

Der Biomarker GDF15 zeigte im Median einen Wert von 2256 pg/ml (Q1-Q-3: 1586-3082 pg/ml). Der Biomarker wurde zusätzlich in drei untere und ein oberes Quartil kategorisiert, um die entstandenen Quartile untereinander zu vergleichen. Der Grenzwert lag in diesem Fall bei 3082 pg/ml. Weiterhin wurde für das N-terminale Propeptid BNP (NTproBNP) ein Median von 2094 pg/ml (Q1-Q3: 932-4971 pg/ml) bestimmt sowie für den weiteren Biomarker hoch-sensitives Troponin T (hsTnT) ein Median von 25,95 pg/ml (Q1-Q3: 16,05-44,08 pg/ml). Der Wert des ebenfalls im Blut bestimmten C-reaktiven Proteins (CRP) betrug 3,6 mg/dl (Q1-Q3: 1,6-10,2). Das Hämoglobin zeigte einen Wert von 12 g/dl (Q1-Q3: 11,0-13,18 g/dl) im Median. Aufgrund des Einsatzes von Kontrastmittel wurde im Vorfeld der Kreatinin-Wert bestimmt, um eine mögliche Nierenschädigung im Nachhinein auszuschließen. Das Kreatinin zeigte einen Wert von 1,11 mg/dl (Q1-Q3: 0,9-1,39 mg/dl) im Median. Zusätzlich wurde zur Einschätzung der Nierenfunktion die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bestimmt. Fast die Hälfte der Patienten (106, 48,85 %) wiesen eine



GFR von 45-60 ml/min auf, 23,5 % der Patienten eine GFR  $\geq$  60 ml/min sowie 22,6 % eine GFR von 30-45 ml/min. Für 11 Personen (5,07 %) wurde eine GFR  $\leq$  30 ml/min bestimmt.

Tab. 3: Blutwerte und Biomarker aller Patienten (Angabe des Medians)

<b>Blutwerte und Biomarker</b>	<b>Gesamt (n = 217)</b>
<b>GDF15 (pg/ml)</b>	<b>2256 (1586-3082)</b>
Kategorie (%)	
$\leq$ 3082	75,1
$>$ 3082	24,9
<b>hsTnT (pg/ml)</b>	<b>25,95 (16,05-44,08)</b>
Kategorie (%)	
$\leq$ 48,5	75,23
$>$ 48,5	24,77
<b>NTproBNP (pg/ml)</b>	<b>2094 (932-4971)</b>
Kategorie (%)	
$\leq$ 4970,5	75,1
$>$ 4970,5	24,9
CRP (mg/dl)	3,6 (1,6-10,2)
Hb (g/dl)	12,0 (11,0-13,18)
<b>GFR (%)</b>	
$<$ 30ml/min	5,07
30-45 ml/min	22,6
45-60 ml/min	48,85
$>$ 60 ml/min	23,5

### 3.1.4 Häodynamische Parameter des Patientenkollektivs

Im Rahmen der Prozedurvorbereitung wurden verschiedene Daten erhoben, die der Vervollständigung der Diagnose und der Schweregradeinteilung der Krankheit dienten. Zu diesen Parametern gehörten die Ejektionsfraktion (EF) und die pulmonale Hypertension, der mittlere Gradient über der Aortenklappe, die Aortenklappenöffnungsfläche und der Grad der Insuffizienz der Aortenklappe, da eine Aortenklappenstenose häufig mit einer gewissen Regurgitation vergesellschaftet sein kann (Tab. 4). Die Ejektionsfraktion konnte sowohl im Echo als auch mittels Herzkatheter bestimmt werden, wobei der daraus errechnete Mittelwert den Wert der EF bildete. Die Hälfte (50,2 %) der Patienten hatte eine gute Ejektionsfraktion von  $\geq$  55 %, wohingegen 19,4 % eine EF von 35-45 % (mittelgradig reduziert) zeigten und

18,9 % eine 45-55 %ige EF (leichtgradig reduziert). Bei 11,5 % der Patienten wurde eine stark eingeschränkte EF mit Werten  $\leq 35$  % festgestellt. Eine systolische pulmonale Hypertension von 35-59 mmHg lag bei 58,5 % der Patienten vor. Einen stark erhöhten systolischen pulmonalarteriellen Druck  $\geq 59$  mmHg zeigten 17,1% der Patienten und bei 29,5 % ließ sich ein normaler PA-Druck (systolisch  $\leq 35$  mmHg) nachweisen. Der Median der Aortenklappenöffnungsfläche belief sich auf 0,7 cm<sup>2</sup> (Q1-Q3: 0,6-0,8 cm<sup>2</sup>). Der mittlere Gradient über der Aortenklappe (AVG mean) wurde mittels Herzkatheter bestimmt und lag bei 35,0 (Q1-Q3:24,34-45,75). Der Grad der Regurgitation über der Aortenklappe wurde vor dem Eingriff auf invasive Weise oder echokardiographisch ermittelt und vereinfacht mit einem Wert  $\geq 2$  bei mittel- bis hochgradiger Insuffizienz dargestellt. 24,9 % der Patienten litten an einem mittel- bis hochgradigen Rückfluss des Blutes aus der Aorta in den linken Ventrikel des Herzens.

Tab. 4: Hämodynamische Parameter aller Patienten (Angabe des Medians bei AVG mittel und Aortenklappenöffnungsfläche)

<b>Hämodynamische Parameter</b>	<b>Gesamt (n=217)</b>
<b>EF (%)</b>	
< 35%	11,5
35-45%	19,4
46-54%	18,9
$\geq 55\%$	50,2
<b>AVG mittel (HK)</b>	35,0 (24,34-43,75)
<b>Systolische pulmonale Hypertension (%)</b>	
< 35 mmHg	29,5
35-59 mmHg	58,5
> 59 mmHg	17,1
Aortenklappenöffnungsfläche (cm <sup>2</sup> )	0,7 (0,6-0,8)
<b>Aortenklappeninsuffizienz prä-TAVI (%)</b>	
$\geq 2$	24,9

### 3.1.5 Prozedurspezifische Parameter und klinisches Resultat des Patientenkollektivs

Prozedurspezifische Parameter und das daraus resultierende klinische Ergebnis wurde für alle Patienten erhoben und in der Tabelle 5 festgehalten. Zu den Prozedurvariablen gehörten unter anderem die verwendete Klappengröße, die Prozedurdauer und die Notwendigkeit eines Nachdehnens. Bei dem klinischen Ergebnis wurden die postprozedurale

Aortenklappeninsuffizienz, die 30-Tagessterblichkeit und VARC-2-definierte Komplikationen berücksichtigt.

Über die Hälfte aller Patienten erhielten eine 26 mm-Klappe (55,8 %) (Tab. 5). Am zweithäufigsten wurde eine 23 mm-Klappe (29,5 %) verwendet, gefolgt von der 29 mm-Klappe (14,8 %). Die Prozedurdauer betrug im Median 60,0 Minuten (Q1-Q3: 41,5-82,5 min,  $p < 0,001$ ). Die Menge an benötigtem Kontrastmittel belief sich im Median auf 80 ml (Q1-Q3: 60-110 ml;  $p = 0,016$ ). Ein Nachdehnen war in 37,3 % der Fälle nötig, hingegen musste bei 4,6 % eine zweite Klappe benutzt werden. Hinsichtlich des klinischen Ergebnisses bestand bei 13,8 % eine leicht bis mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz postprozedural. Die 30-Tagessterblichkeit betrug 6,9 %, wobei 66 Patienten (30,4 %) während des Zeitraums der Nachverfolgung verstarben. Zu den signifikanten über die VARC-2-Kriterien definierten Komplikationen zählten das Auftreten eines Apoplex bei 4,1 % ( $p = 0,028$ ) und starker, beeinträchtigender Blutungen bei 3,7 % ( $p = 0,001$ ). Zusätzlich kam es bei insgesamt 5,1 % der Patienten zu einer akuten Niereninsuffizienz, wobei sich 2,8 % im fortgeschrittenen Stadium 3 der Niereninsuffizienz befanden. 14,3 % litten unter Komplikationen, die durch die Art des Zugangsweges verursacht wurden. Ein Herzschrittmacher wurde bei 7,4 % aller Patienten neu implantiert. Der Übergang zu einer offen-chirurgischen OP aufgrund schwerwiegender, nicht minimal-invasiv handhabbarer Komplikationen war in 0,9 % der Fälle notwendig.

Tab. 5: Prozedurspezifische Variablen und Outcome aller Patienten (Angabe des Medians bei Prozedurdauer und Kontrastmittel)

<b>Prozedurvariablen und Outcome</b>	<b>Gesamt (n = 217)</b>
<b>Prozedurvariablen</b>	
Klappengröße (%)	
23 mm	29,5
26 mm	55,8
29 mm	14,8
Prozedurdauer (min)	60 (41,5-82,5)
Kontrastmittel (ml)	80 (60-110)
Nachdehnen (%)	37,3
zweite Klappe benutzt (%)	4,6
<b>Outcome</b>	
Aortenklappeninsuffizienz post-TAVI	13,8
30-Tagessterblichkeit (%)	6,9
<b>VARC-2-Kriterien (%)</b>	
Apoplex	4,1
beeinträchtigender Apoplex	2,3
Blutung lebensbedrohlich	3,7
Blutung (major)	9,2
Blutung (minor)	5,5
akute NI	5,1
akute NI, Stadium 3	2,8
Zugangswegkomplikationen	14,3
schwere Zugangswegkomplikationen	1,8
neuer Schrittmacher	7,4
Übergang zu offen-chirurgischer OP	0,9
TAVI-in-TAVI	4,1

## **3.2 Vergleich der Basisdaten anhand der Prozedurarten**

Um die Prozedurarten untereinander zu vergleichen, wurden alle Basisdaten aufgeteilt nach transfemoralem, transapikalem und transaortalem Zugangsweg beschrieben (Tab. 6-10).

### **3.2.1 Demographische Daten und grundlegende Charakteristika**

Hinsichtlich der Basisdaten zeigten die drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Tab. 6). Das Patientenalter war in der Gruppe mit transaortaler TAVI am höchsten mit einem Mittelwert von  $83 \pm 4,9$  Jahren. Darauf folgte die Gruppe mit transfemorale TAVI mit einem Alter von  $81,9 \pm 5,7$  Jahren und die mit transapikalem Zugang mit einem Wert von  $81,2 \pm 6,9$  Jahren. 44,7 % der 127 Patienten, die eine transfemorale TAVI erhalten hatten, waren männlichen Geschlechts. Der höchste BMI trat in der Gruppe mit transapikaler TAVI mit einem Median von  $26,3 \text{ kg/m}^2$  (Q1-Q3:  $24,4\text{-}29,3 \text{ kg/m}^2$ ) auf. Hinsichtlich der NYHA-Funktionsklasse konnten ebenfalls keine großen Unterschiede abhängig vom Zugangsweg ausgemacht werden. Im Rahmen der Risikobestimmung mittels des logistischen Euroscores, logistischen Euroscores II und STS-Scores kam es innerhalb der drei Gruppen zu ähnlichen Ergebnissen mit kaum messbaren Unterschieden. Insgesamt traten 30 Todesfälle von Patienten auf, die durch eine transfemorale TAVI behandelt wurden. Dies entspricht einem Anteil von 45,45 %. Aus der Gruppe mit transapikalem Zugang verstarben 29 Patienten (43,94 %), in der Gruppe mit transaortalem Zugang traten 7 Todesfälle auf (10,61 %). Mit 3,7 % ist die 30-Tagesmortalität in der Gruppe mit transapikaler TAVI am höchsten. Ein Wert von 2,8 % zeigte sich bei transfemoralem Zugang und 0,5 % bei transaortalem Zugang.

Tab. 6: Demographische Daten und grundlegende Charakteristika differenziert nach Prozedurart (Altersangabe: Mittelwert und Standardabweichung, für die anderen Daten Angabe des Medians)

<b>Demographische Daten</b>	<b>transapikale TAVI (n = 72)</b>	<b>transaortale TAVI (n = 22)</b>	<b>transfemorale TAVI (n = 123)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter (Jahren)	81,2 ± 6,9	83,0 ± 4,9	81,9 ± 5,7	0,438
männlich (%)	44,4	40,9	44,7	0,95
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,3 (24,3-29,3)	25,8 (21,2-28,6)	26,1 (23,5-29,3)	0,464
<b>NYHA-Klassifikation (%)</b>				0,32
I	0,0	9,1	5,7	
II	26,4	18,2	30,9	
III	61,1	59,1	52,9	
IV	12,5	13,6	10,6	
<b>STS-Score (%)</b>	5,9 (3,9-9,0)	4,9 (3,9-6,0)	5,2 (3,2-7,4)	0,252
Kategorie (%)				0,21
≤ 10 %	81,9	90,9	90,2	
> 10 %	18,1	9,1	9,8	
<b>Log ES (%)</b>	20,0 (12,6-32,8)	21,4 (13,4-32,8)	20,0 (13,7-32,6)	0,99
Kategorie (%)				0,928
≤ 20 %	50	45,5	49,6	
> 20 %	50	54,6	50,4	
<b>Log ES II (%)</b>	6,8 (3,5-11,4)	5,0 (3,7-16,3)	5,9 (3,8-10,1)	0,722
Kategorie (Quartile)				0,429
≤ 10,3 %	70,8	72,7	78,9	
> 10,3 %	29,2	27,3	21,1	

### 3.2.2 Grunderkrankungen

Hinsichtlich der Grunderkrankungen waren gewisse Trends sowie signifikante Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Prozedurarten erkennbar (Tab. 7). 81,9 % der Gruppe mit transapikaler TAVI wiesen als Vorerkrankung eine KHK auf, wohingegen in der Gruppe mit transfemoraler TAVI 70,7 % daran erkrankt waren. Die Gruppe mit transapikalem Zugang besaß auch hinsichtlich der Dyslipidämie mit 55,6 % der Patienten und der pAVK mit 37,5% den höchsten Anteil an diesen Grunderkrankungen innerhalb der Gruppen. Die pAVK erwies

sich mit einem p-Wert von 0,012 als signifikant. Zusätzlich litten nahezu alle Patienten aus der Gruppe mit transapikaler TAVI an einer arteriellen Hypertonie (94,4 %). Ein Diabetes mellitus hingegen war in der Gruppe mit transfemorale TAVI mit einem Wert von 31,7 % am häufigsten vertreten. Ein deutlicher Unterschied ließ sich hinsichtlich der zerebrovaskulären Erkrankungen feststellen. In der Gruppe mit transfemorale TAVI betrug der Anteil 19,5 % im Gegensatz zu 9,7 % bei TA-TAVI und 9,1 % bei TAO-TAVI.

Tab. 7: Grunderkrankungen differenziert nach Prozedurart

<b>Grunderkrankungen</b>	<b>transapikale TAVI (n = 72)</b>	<b>transaortale TAVI (n = 22)</b>	<b>transfemorale TAVI (n = 123)</b>	<b>p-Wert</b>
Vorhofflimmern/ -flattern (%)	47,2	36,4	44,7	0,67
signifikante koronarerterielle Erkrankung (%)	81,9	68,2	70,7	0,18
vorausgegangene Herz-OP (%)	48,6	31,8	36,6	0,18
COPD (%)	20,8	18,2	16,3	0,72
Diabetes (%)	26,4	27,3	31,7	0,71
Dyslipidämie (%)	55,6	18,2	52,0	0,07
Hypertension (%)	94,4	86,4	89,4	0,38
<b>PAVK (%)</b>	37,5	13,6	20,3	<b>0,012</b>
zerebrovaskuläre Erkrankung (%)	9,7	9,1	19,5	0,13

### 3.2.3 Blutwerte und Biomarker

Um die Biomarker zur Risikostratifizierung zu nutzen und Unterschiede hinsichtlich der Prozedurart ausfindig zu machen, wurden diese in Korrelation zu den verschiedenen Prozedurarten betrachtet (Tab. 8). Der präprozedural gemessene Biomarker GDF15 war in der Gruppe der Patienten, die sich einer transaortalen TAVI unterzogen, am höchsten mit einem Median von 2881 pg/ml (Q1-Q3: 1989-4217 pg/ml). Darauf folgte die Gruppe mit transapikaler TAVI mit einem Median von 2344,5 pg/ml (Q1-Q3: 1564-2984 pg/ml) und die mit transfemorale TAVI mit einem Median von 2150 pg/ml (Q1-Q3: 1509-3075 pg/ml). Das NTproBNP betreffend wies die Gruppe mit transapikalem Zugang die höchsten Werte mit einem Median von 2297,5 pg/ml (Q1-Q3: 869-6108 pg/ml) auf. Patienten mit TF-TAVI hingegen zeigten Werte von 1968 pg/ml (Q1-Q3: 937-4262 pg/ml). In den drei Gruppen

traten hinsichtlich der übrigen im Blut bestimmten Werte und Biomarker keine signifikanten Unterschiede auf.

Tab. 8: Blutwerte und Biomarker differenziert nach Prozedurart (Angabe des Medians)

<b>Blutwerte und Biomarker</b>	<b>transapikale TAVI (n = 72)</b>	<b>transaortale TAVI (n = 22)</b>	<b>transfemorale TAVI (n = 123)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>GDF15 (pg/ml)</b>	2344,5 (1564-2984)	2881 (1989-4217)	2150 (1509-3075)	0,094
Kategorie(%)				0,399
≤ 3082	77,8	63,6	75,6	
> 3082	22,2	36,4	24,4	
<b>hsTnT (pg/ml)</b>	22,8 (16,0-46,1)	30,1 (16,1-40,18)	25,4 (15,9-45,3)	0,871
Kategorie(%)				0,735
≤ 48,5	75,36	81,82	73,98	
> 48,5	24,64	18,18	26,02	
<b>NTproBNP (pg/ml)</b>	2297,5 (869-6108)	2127 (984-5894)	1968 (937-4262)	0,485
Kategorie(%)				0,512
≤ 4970,5	70,8	72,7	78,1	
> 4970,5	29,2	27,3	22	
CRP (mg/dl)	3,9 (1,85-14,88)	3,45 (1,45-20,6)	3,1 (1,5-7,4)	0,415
Hb (g/dl)	11,95 (10,93-13,1)	12,15 (11,0-12,95)	12,1 (11,0-13,2)	0,926
<b>GFR (%)</b>				0,156
< 30 ml/min	2,8	4,6	6,5	
30-40	20,8	31,8	22,0	
45-60	59,7	27,3	46,3	
> 60	16,7	36,4	25,2	

### 3.2.4 Hämodynamische Parameter

Die hämodynamischen Parameter wurden bei Voruntersuchungen im Rahmen der Prozedurvorbereitung ermittelt und wiesen in dieser Studie in Bezug auf die unterschiedlichen Zugangswege sehr ähnliche Werte auf (Tab. 9). Eine stark erniedrigte EF trat vor allem in der Gruppe mit transaortaler TAVI mit 13,6 % auf. Die Aortenklappenöffnungsfläche lag bei 0,7 cm<sup>2</sup> (Q1-Q3: 0,6-0,8 cm<sup>2</sup>) für transapikale und -aortale Zugänge. Für die Gruppe der transfemorale Zugänge zeigte die



Aortenklappenöffnungsfläche Werte von 0,6 cm<sup>2</sup> (Q1-Q3: 0,5-0,8 cm<sup>2</sup>). In der Gruppe mit transaortaler TAVI wurde hinsichtlich der mittel bis hochgradigen Aortenklappeninsuffizienz vor der Operation ein erhöhter Anteil von 31,8 % ermittelt im Gegensatz zu 22,2 % in der Gruppe mit transapikaler TAVI und 25,2 % in derjenigen mit transfemorale TAVI.

Tab. 9: Hämodynamische Parameter differenziert nach Prozedurart (Angabe des Medians bei AVG mittel und Aortenklappenöffnungsfläche)

<b>Hämodynamische Parameter</b>	<b>transapikale TAVI (n = 72)</b>	<b>transaortale TAVI (n = 22)</b>	<b>transfemorale TAVI (n = 123)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>EF (%)</b>				0,943
< 35 %	9,7	13,6	12,2	
35-45 %	18,1	27,3	18,7	
46-54 %	20,8	13,6	18,7	
≥ 55 %	51,4	45,5	50,4	
AVG mittel (HK)	35,57 (22,5-45,0)	25,0 (20,0-31,0)	35,91 (26,41-47,59)	0,035
<b>Systolische pulmonale Hypertension (%)</b>				0,954
< 35 mmHg	27,8	36,4	29,3	
35-59 mmHg	54,2	50	53,7	
> 59 mmHg	18,1	13,6	17,1	
Aortenklappenöffnungsfläche (cm <sup>2</sup> )	0,7 (0,6-0,9)	0,7 (0,6-0,9)	0,6 (0,5-0,8)	0,307
<b>Aortenklappeninsuffizienz(%)</b>				
≥ 2	22,2	31,8	25,2	0,655

### 3.2.5 Prozedurspezifische Parameter und klinisches Resultat

Prozedurspezifische Parameter und das daraus resultierende klinische Ergebnis werden aufgeteilt nach der Prozedurart in der Tabelle 10 wiedergegeben. Eine Gemeinsamkeit aller Zugangswege war die jeweils am häufigsten verwendete 26 mm-Klappe. 59,1 % betrug der Anteil in der Gruppe mit TAO-TAVI, 57,7 % in der Gruppe mit transfemorale TAVI. Die 29 mm-Klappe wurde insgesamt seltener bei der TF-TAVI genutzt (12,2 %). Die längste Prozedurdauer wies die TA-TAVI mit einem Median von 82,5 min (Q1-Q3: 65,3-104,0 min, p<0,001) auf. Die TF-TAVI dauerte halb so lang mit 44,0 min im Median (Q1-Q3: 35-59 min).

In der Gruppe der TF-TAVI wurde am meisten Kontrastmittel mit 85 ml im Median (Q1-Q3: 60-115ml;  $p = 0,016$ ) verwendet .

Ein Nachdehnen war bei 37,3 % aller Patienten erforderlich. Die TAO-TAVI nahm dabei mit 50 % den größten Anteil ein, gefolgt von der TF-TAVI mit 37,4 % und TA-TAVI mit 33,3 % (Tab. 10). Eine zweite Klappe wurde vor allem bei der TF-TAVI mit 5,7 % benutzt, wohingegen es bei keiner der TAO-TAVIs notwendig war. Hinsichtlich des klinischen Resultats fand sich der größte Anteil der Aortenklappeninsuffizienzen postprozedural in der Gruppe des transaortalen Zugangsweges mit 22,7 %. Mit 11,1 % wies die Gruppe mit TA-TAVI die höchste 30-Tagesmortalität innerhalb der Gruppen auf. Auffällig bei den VARC-2-definierten Komplikationen war das Auftreten von beeinträchtigenden apoplektischen Insulten, die nur in der Gruppe der TF-TAVI vorkamen (4,1 %), wobei allerdings in genau dieser Gruppe auch der höchste Anteil an zerebrovaskulären Vorerkrankungen präoperativ bekannt war (TF-TAVI: 19,5%, TAO-TAVI: 9,1%, TA-TAVI: 9,7). Die lebensbedrohlichen Blutungen fanden sich vor allem in der Gruppe mit TAO-TAVI mit einem Anteil von 18,2 %, im Gegensatz zu 1,4 % bei TA- bzw. 2,4 % bei TF-TAVI. Hinsichtlich des Auftretens einer Niereninsuffizienz und des Übergangs zu einer offen-chirurgischen OP ließen sich keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen darstellen. Komplikationen, die über den Zugangsweg entstanden, waren zum größten Teil der Gruppe mit TF-TAVI mit 22,8 % zuzuordnen.

Tab. 10: Prozedurspezifische Parameter und Outcome differenziert nach Prozedurart

<b>Prozedurvariablen und Outcome</b>	<b>transapikale TAVI (n = 72)</b>	<b>transaortale TAVI (n = 22)</b>	<b>transfemorale TAVI (n = 123)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Prozedurvariablen</b>				
Klappengröße (%)				0,733
23 mm	30,6	22,7	30,1	
26 mm	51,4	59,1	57,7	
29 mm	18,1	18,2	12,2	
<b>Prozedurdauer (min)</b>	82,5 (65,3-104)	75,0 (60-96)	44,0 (35-59)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Kontrastmittel (ml)</b>	62,5 (60-99)	75,0 (60-101)	85,0 (60-115)	<b>0,016</b>
Nachdehnen (%)	33,3	50,0	37,4	0,368
zweite Klappe benutzt (%)	4,2	0,0	5,7	0,491
<b>Outcome</b>				
Aortenklappeninsuffizienz post-TAVI	13,9	22,7	12,2	0,419
30-Tagessterblichkeit (%)	11,1	4,6	4,9	0,228
<b>VARC-2-Kriterien (%)</b>				
<b>Apoplex</b>	0,0	0,0	7,3	<b>0,028</b>
beeinträchtigender Apoplex	0,0	0,0	4,1	0,141
<b>Blutung lebensbedrohlich</b>	1,4	18,2	2,4	<b>0,001</b>
<b>Blutung (major)</b>	2,8	22,7	10,6	<b>0,013</b>
Blutung (minor)	4,2	0	7,3	0,317
akute NI	5,6	4,5	4,9	0,972
akute NI, Stadium 3	2,8	9,1	1,6	0,145
Zugangsweg-				
komplikationen	2,8	4,5	22,8	0,810
schwere Zugangsweg-				
komplikationen	0,0	0,0	3,3	0,313
neuer Schrittmacher	2,8	13,6	8,9	0,140
Übergang zu offen-				
chirurgischer OP	1,4	0,0	0,8	0,822
TAVI-in-TAVI	4,2	0,0	4,9	0,572

### **3.3 Vergleich der Basisdaten hinsichtlich des Überlebens**

Die Basisdaten wurden nach den Kriterien „verstorben“ und „lebend“ eingeteilt, um eine Aussage über die Risikofaktoren hinsichtlich der Mortalität nach einer TAVI treffen zu können. Von den 217 Patienten starben während des gesamten Follow-up-Zeitraums der Studie 66 Patienten und von diesen 15 innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Eingriff. Die 30-Tagessterblichkeit betrug somit in der Gruppe der Verstorbenen 22,73 %. Insgesamt starben 25,76 % der 66 Patienten aufgrund kardiovaskulärer Ursachen.

Kritisch an dieser Analyse ist, dass nur zwischen „verstorben“ und „lebend“ unterschieden wurde, ohne die Überlebenszeit miteinzubeziehen. Eine Schwäche dieses Analyseansatzes ist somit eine verminderte Vergleichbarkeit innerhalb der Gruppen, da ein klinischer Endpunkt festgesetzt wurde, die Zeit und Ursache bis zum Erreichen des Endpunktes allerdings nicht berücksichtigt wurde. Einen besseren Analyseansatz stellen die ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten und hier unter 5.6. beschriebenen Überlebenszeitanalysen mittels Log-Rank-Test und Cox-Regressionsanalyse dar. Unter Einbeziehung der Überlebenszeit können Risikofaktoren hinsichtlich der Sterblichkeit nach TAVI präziser ermittelt werden.

#### **3.3.1 Demographische Daten und grundlegende Charakteristika**

Bezogen auf das Alter, das Geschlecht, den BMI und die NYHA-Klasse gab es kaum signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der verstorbenen Patienten und der der lebenden (Tab. 11). Die vor der Operation zur Risikobestimmung berechneten Risikoscores waren bei allen drei Tests in der Gruppe der Verstorbenen jeweils höher, was in diesem Fall für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko sprach. Der logistische Euroscore hatte einen Median von 21,95 (Q1-Q3: 13,9-33,0) in der Gruppe der verstorbenen Patienten. Auch der logistische Euroscore II mit einem Median von 7,11 (Q1-Q3: 4,2-11,8) und der signifikante STS-Score ( $p = 0,002$ ) mit 6,37 (Q1-Q3: 4,5-9,5) im Median waren höher als die Werte der Gruppe der lebenden Patienten. Der 6-Minuten-Gehtest, der vor der TAVI zur Einschätzung der körperlichen Belastbarkeit durchgeführt wurde, zeigte signifikante Unterschiede innerhalb der beiden zu vergleichenden Gruppen. Nur 63,64 % der 66 im Nachhinein verstorbenen Patienten war es möglich, einen 6-Minuten-Gehtest durchzuführen, im Gegensatz zu 84,11 % in der Gruppe der lebenden Patienten ( $p = 0,000$ ).

Tab. 11: Demographische Daten und grundlegende Charakteristika in Abhängigkeit des Überlebens (Altersangabe: Mittelwert und Standardabweichung, für die anderen Daten Angabe des Medians)

<b>Demographische Daten</b>	<b>lebende Patienten (n = 151)</b>	<b>verstorbene Patienten (n = 66)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter (Jahren)	81,81 ± 6,24	81,64 ± 5,58	0,842
männlich (%)	43,71	45,45	0,882
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,57 (23,5-29,4)	25,21 (23,7-28,4)	0,221
<b>NYHA-Klassifikation (%)</b>			<b>0,166</b>
I	5,96	0,0	
II	28,48	27,27	
III	55,63	57,56	
IV	9,93	15,15	
<b>STS-Score (%)</b>	4,90 (3,2-7,0)	6,37 (4,5-9,5)	<b>0,002</b>
<b>Kategorie (%)</b>			<b>0,014</b>
≤ 10	91,39	78,79	
> 10	8,61	21,21	
<b>Log ES (%)</b>	18,60 (12,9-32,6)	21,95 (13,9-33,0)	0,318
<b>Kategorie (%)</b>			<b>0,005</b>
≤ 20	55,63	34,85	
> 20	44,37	65,15	
<b>Log ES II (%)</b>	6,01 (3,7-10,1)	7,11 (4,2-11,8)	0,2
<b>Kategorie (%)</b>			0,229
≤ 10,3	78,15	69,7	
> 10,3	21,85	30,3	
<b>6-Minuten-Gehtest</b>	84,11	63,64	<b>0,000</b>

### 3.3.2 Grunderkrankungen

Der Anteil der Grunderkrankungen unterschied sich eindeutig zwischen den Gruppen (Tab. 12). Dieses Ergebnis lässt die Herauskristallisierung einiger Risikofaktoren hinsichtlich der Mortalität vermuten. 60,6 % der Verstorbenen litten an chronischem Vorhofflimmern bzw.-flattern (p = 0,003), demnach 40 der 66 Patienten. Im Gegensatz dazu hatten nur 37,75 % der Patienten in der Gruppe der Lebenden als Vorerkrankung ein chronisches

Vorhofflimmern/-flattern. Ebenso war die COPD in der Gruppe der Verstorbenen mit 30,3 % und somit 20 der 66 Patienten häufiger vertreten als in der Vergleichsgruppe, die einen Anteil von 12,58 % zeigte. Ein Diabetes mellitus lag bei 25 der verstorbenen Patienten vor (37,88 %). In der Gruppe der lebenden Patienten war ein Viertel an einem Diabetes mellitus erkrankt. Die Anteile der Grunderkrankungen Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, Vorliegen einer KHK oder einer pAVK sowie zerebrovaskuläre Erkrankungen und bereits erfolgte kardiochirurgische Operationen in den Gruppen unterschieden sich nicht signifikant.

Tab. 12: Grunderkrankungen in Abhängigkeit des Überlebens

<b>Grunderkrankungen</b>	<b>lebende Patienten (n = 151)</b>	<b>verstorbene Patienten (n = 66)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Vorhofflimmern/Vorhofflattern (%)</b>	37,75	60,61	<b>0,003</b>
Signifikante			
koronarerterielle Erkrankung (%)	71,52	80,3	0,238
vorausgegangene Herz-OP (%)	42,38	34,85	0,367
<b>COPD (%)</b>	12,58	30,3	<b>0,003</b>
Diabetes mellitus (%)	25,83	37,88	0,078
Dyslipidämie (%)	50,99	46,97	0,658
Hypertension (%)	90,73	90,91	1,000
PAVK (%)	23,84	28,79	0,498
zerebrovaskuläre Erkrankung (%)	13,25	19,7	0,225

### 3.3.3 Blutwerte und Biomarker

Die Werte der Biomarker zeigten signifikante Unterschiede zwischen den zwei Gruppen auf (Tab. 13). So wurde für die Gruppe der verstorbenen Patienten ein Median des GDF15-Werts von 2879,5 pg/ml (Q1-Q3: 1861,5-5041,75 pg/ml) ermittelt. Im Vergleich dazu lag er in der Gruppe der Lebenden bei 2121,0 pg/ml (Q1-Q3: 1498-2880 pg/ml). In Kategorien ausgedrückt hatten 56,1 % der verstorbenen Patienten einen GDF15-Wert <3082 pg/ml und 43,9 % einen Wert > 3082 pg/ml. In der Gruppe der Lebenden hingegen wurde bei 83,4 % ein GDF15-Wert < 3082 pg/ml gemessen. Dieses Ergebnis ist hoch signifikant mit einem p-Wert < 0,001. Ähnliche Unterschiede ergaben sich bei der Analyse der NTproBNP-Werte. Die noch lebenden Patienten zeigten einen NTproBNP-Median von 1964 pg/ml (Q1-Q3: 923-4008 pg/ml). Die Gruppe der Verstorbenen wies höhere Werte mit einem Median von 2457 pg/ml (Q1-Q3: 1003,5-7404 pg/ml) auf. Analog zum GDF15 zeigte sich aufgeteilt in die Kategorien auch hier ein größerer Anteil an Patienten (80,13 %) mit niedrigen NTproBNP-

Werten ( $< 4970,5$  pg/ml) in der Gruppe der Lebenden im Gegensatz zur Gruppe der Verstorbenen, die einen Anteil von 63,64 % aufwiesen. Auch für dieses Ergebnis ergab sich eine Signifikanz von  $p = 0,016$ . Ebenso bewies das hsTnT eine Signifikanz mit einem p-Wert von 0,002. Für die Gruppe der Verstorbenen wurde ein Median von 37,7 pg/ml (Q1-Q3: 18,0-61,15 pg/ml) bestimmt. Dagegen betrug der Median für hsTnT in der Lebendgruppe 22,5 pg/ml (Q1-Q3: 15,2-34,85 pg/ml). Die übrigen Blutwerte zeigten, bis auf die GFR, keine größeren Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Eine verminderte bzw. stark verminderte GFR war in den Daten der verstorbenen Patienten wesentlich häufiger ( $p = 0,011$ ) festzustellen.

Tab. 13: Blutwerte und Biomarker in Abhängigkeit des Überlebens (Angabe des Medians bei Biomarkern und CRP)

<b>Blutwerte und Biomarker</b>	<b>lebende Patienten (n = 151)</b>	<b>verstorbene Patienten (n = 66)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>GDF15 (pg/ml)</b>	2121 (1498-2880)	2879,5 (1861,5-5041,75)	0,094
Kategorie (%)			0,000
$\leq 3082$	83,40	56,1	
$> 3082$	16,60	43,9	
<b>hsTnT (pg/ml)</b>	22,5 (15,2-34,85)	37,7 (18-61,15)	<b>0,002</b>
<b>Kategorie (%)</b>			<b>0,000</b>
$\leq 48,5$	82,55	58,46	
$> 48,5$	17,45	41,54	
<b>NTproBNP (pg/ml)</b>	1964 (923-4008)	2457 (1003,5-7404)	0,119
<b>Kategorie (%)</b>			<b>0,016</b>
$\leq 4970,5$	80,13	63,64	
$> 4970,5$	19,87	36,36	
CRP (mg/dl)	3,7 (1,6-8,4)	3,25 (1,65-15,73)	0,638
<b>GFR (%)</b>			<b>0,011</b>
$< 30$ ml/min	4,64	6,06	
30-45 ml/min	19,87	28,79	
45-60 ml/min	45,70	56,06	
$> 60$ ml/min	29,80	9,09	

### 3.3.4 Hämodynamische Parameter

Die präprozedural durch verschiedenste Voruntersuchungen ermittelten hämodynamischen Parameter zeigten nach dem Unterscheidungskriterium „verstorben“ oder „lebend“ kaum nennenswerte Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tab. 14). Die erhobenen Daten für die EF sowie bezüglich der Regurgitationen an Aorten-, Mitral- und Trikuspidalklappe ließen keine Mutmaßung hinsichtlich der Ermittlung eines Risikofaktors zu. Etwas anders verhielt es sich bei den Werten der pulmonalen Hypertension. Im Vergleich wiesen weniger Patienten der Gruppe der Verstorbenen Werte < 35 mmHg auf (21,21 % im Gegensatz zu 33,11 %). Passend dazu zeigten mehr Patienten dieser Gruppe einen erhöhten pulmonalen Druck > 59 mmHg (21,21 % im Gegensatz zu 15,23 %).

Tab. 14: Hämodynamische Parameter in Abhängigkeit des Überlebens (Angabe des Medians bei AVG mittel und Aortenklappenöffnungsfläche)

Hämodynamische Parameter	lebende Patienten (n = 151)	verstorbene Patienten (n = 66)	p-Wert
<b>EF (%)</b>			0,563
< 35 %	12,58	9,09	
35-45 %	19,87	18,18	
46-54 %	16,56	24,24	
≥ 55 %	50,99	48,48	
AVG mittel (HK)	35,0 (24,62-45,13)	35,0 (22,36-46,35)	0,822
<b>Systolische pulmonale Hypertension (%)</b>			0,176
< 35 mmHg	33,11	21,21	
35-59 mmHg	51,66	57,57	
> 59 mmHg	15,23	21,21	
Aortenklappenöffnungsfläche (cm <sup>2</sup> )	0,7 (0,55- 0,8)	0,66 (0,54-0,8)	0,571
<b>Aortenklappeninsuffizienz (%)</b>			0,252
≥ 2	0,0	1,5	

### 3.3.5 Prozedurspezifische Parameter und klinisches Resultat

Die prozedurspezifischen Variablen ergaben keine eindeutigen Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen (Tab. 15). Die Daten zu der gewählten Klappengröße, der eingesetzten Kontrastmittelmenge sowie zur Rate und Notwendigkeit einer Nachdilatation differierten



kaum. Hinsichtlich der Prozedurdauer ließen sich minimale Unterschiede ausmachen mit einem Mittelwert von 69,83 min  $\pm$  30,98 min in der Gruppe der Verstorbenen im Vergleich zu 61,91 min  $\pm$  28,41 min in der Gruppe der Lebenden.

Bezogen auf das klinische Resultat nach der Prozedur ließ sich generell feststellen, dass eindeutig mehr Komplikationen in der Gruppe der verstorbenen Patienten auftraten. In dieser erlitten 3,0 % der Patienten einen Myokardinfarkt und bei 15,2 % kam es zu einer starken Blutung. Ein Apoplex trat bei 4,5 % der Verstorbenen auf, im Gegensatz zu 2,6 % in der anderen Gruppe. Hoch signifikant waren in der Gruppe der verstorbenen Patienten ebenso das Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz mit 10,6 % ( $p = 0,001$ ) und einer akuten Niereninsuffizienz im Stadium 3 mit 7,6 % im Gegensatz zu keinem Erkrankten dieses Stadiums in der Vergleichsgruppe ( $p = 0,002$ ). Keine oder eine leichte postprozedurale Aortenklappeninsuffizienz trat vermehrt in der Gruppe der lebenden Patienten auf (0 (keine): 39,1 %; I (leicht): 49,0 %). Die mittelgradige und hochgradige Aortenklappeninsuffizienz war mit 16,7 % bzw. 1,5 % häufiger in der Gruppe der Verstorbenen anzutreffen.

Die Komplikationen, die im Rahmen der Prozedur auftraten, wiesen keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf.

Tab.15: Prozedurvariablen und Outcome in Abhängigkeit des Überlebens  
(Prozedurdauerangabe: Mittelwert und Standardabweichung, Kontrastmittelangabe: Median)

<b>Prozedurvariablen und Outcome</b>	<b>lebende Patienten (n = 151)</b>	<b>verstorbene Patienten (n = 66)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Prozedurvariablen</b>			
Klappengröße (%)			0,474
23 mm	27,15	34,85	
26 mm	56,95	53,03	
29 mm	15,89	12,12	
Prozedurdauer (min)	61,91 ± 28,41	69,83 ± 30,98	0,061
Kontrastmittel (ml)	80 (60-100)	80 (60-110)	0,82
Nachdehnen (%)	37,75	36,36	0,88
zweite Klappe benutzt(%)	5,3	3,03	0,727
<b>Outcome</b>			
Aortenklappeninsuffizienz post TAVI (%)			0,252
0 (keine)	39,1	30,3	
I (leicht)	49,0	51,5	
II (mittelgradig)	11,9	16,7	
III (hochgradig)	0	1,5	
30-Tagessterblichkeit (%)	0,0	22,73	5,17
<b>VARC-2- Kriterien(%)</b>			
Apoplex	2,6	4,5	0,437
Blutung lebensbedrohlich	0,0	3,0	0,092
Blutung (major)	4,0	10,6	0,680
Blutung (minor)	3,3	4,5	0,702
<b>akute NI</b>	0,7	10,6	<b>0,001</b>
<b>akute NI, Stadium 3</b>	0,0	7,6	<b>0,002</b>
Zugangsweg-			
komplikationen	6,0	12,1	0,167
schwere Zugangsweg-			
komplikationen	0,7	3,0	0,220
neuer Schrittmacher	6,0	9,1	0,397
Übergang zu offen-			
chirurgischer OP	0,0	1,5	0,304

### **3.4 Vergleich der Basisdaten anhand präprozeduraler GDF15-Werte**

In dieser Analyse sollte ein Zusammenhang zwischen unterschiedlich hohen präprozeduralen GDF15-Werten und klinischen Variablen untersucht werden. So wurden die Werte in ein erstes bis drittes Quartil ( $n = 163$ ) mit niedrigeren GDF15-Werten und ein viertes Quartil ( $n = 54$ ) mit hohen GDF15-Werten aufgeteilt, um diese beiden Gruppen (1.-3. Quartil vs. 4. Quartil) miteinander vergleichen zu können. Dieser Vergleich sollte bestimmte Faktoren ausfindig machen, die mit hohen GDF15-Werten assoziiert sein könnten. Diese Analyse ergab signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen hinsichtlich einiger prozedurspezifischer Faktoren, bestimmter Vorerkrankungen und Blutwerte sowie einiger VARC-spezifischer Kriterien.

#### **3.4.1 Demographische Daten und grundlegende Charakteristika**

In den Bereichen Alter, BMI und Geschlecht ließen sich keine signifikanten Unterschiede abhängig von der Höhe des präprozedural gemessenen GDF15 darstellen (Tab. 16). Eine Assoziation bestand bei erhöhten Werten im kategorisierten STS-Score und GDF15-Werten des 4. Quartils ( $p = 0,017$ ). Der logistische Euroscore und logistische Euroscore II zeigten keine signifikanten Zusammenhänge zu erhöhten GDF15-Level.

Tab. 16: Demographische Daten und grundlegende Charakteristika differenziert nach GDF15-Quartilen (Altersangabe: Mittelwert und Standardabweichung, übrige Daten mit Angabe des Medians)

	<b>GDF15</b>	<b>GDF15</b>	
<b>Demographische Daten</b>	<b>1.-3.Quartil (n = 163)</b>	<b>4. Quartil (n = 54)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter (Jahre)	81,8 ± 6,0	81,5 ± 6,1	0,754
männlich (%)	42,3	50,0	0,346
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,1 (23,5-29,0)	26,6 (24,0-29,8)	0,464
<b>Zugangsweg (%)</b>			<b>0,399</b>
transapikal	34,4	29,6	
transaortal	8,6	14,8	
transfemorale	57,1	55,5	
<b>STS-Score (%)</b>	5,1 (3,5-7,2)	6,4 (3,5-9,8)	<b>0,252</b>
<b>Kategorie (%)</b>			<b>0,017</b>
≤ 10%	90,8	77,7	
> 10%	9,2	22,2	
<b>Log ES (%)</b>	19,2 (13,6-29,0)	21,8 (13,6-38,3)	<b>0,990</b>
<b>Kategorie (%)</b>			<b>0,086</b>
≤ 20%	52,8	38,9	
> 20%	47,2	61,1	
<b>Log ES II</b>	6,0 (3,6-10,3)	6,8 (4,0-12,1)	<b>0,722</b>
<b>Kategorie (Quartile)</b>			<b>0,584</b>
≤ 10,3 %	76,7	72,2	
> 10,3 %	23,3	27,7	

### 3.4.2 Grunderkrankungen

Bezüglich der Grunderkrankungen ließen sich Assoziationen zwischen hohen GDF15-Werten und bestimmten Vorerkrankungen darstellen (Tab. 17). Hohe GDF15-Werte (4. Quartil) waren signifikant mit dem Auftreten von Diabetes mellitus ( $p = 0,024$ ) und dem Vorhofflimmern/-flattern ( $p = 0,007$ ) assoziiert.

Die übrigen Grunderkrankungen standen in keiner Verbindung zu hohen GDF15-Werten.

Tab. 17: Grunderkrankungen differenziert nach GDF15-Quartilen

<b>Grunderkrankungen</b>	<b>GDF15</b>	<b>GDF15</b>	<b>p-Wert</b>
	<b>1.-3.Quartil (n = 163)</b>	<b>4.Quartil (n = 54)</b>	
<b>Diabetes mellitus (%)</b>	25,1	42,6	<b>0,024</b>
<b>Vorhofflimmern/-flattern (%)</b>	39,3	61,1	<b>0,007</b>
zerebrovaskuläre Erkrankung (%)	15,3	14,8	1,000

### 5.4.3 Blutwerte und Biomarker

Die Analyse der Assoziation der jeweiligen GDF15-Gruppen mit weiteren Blutwerten bzw. Biomarkern ergab unter anderem einen Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und erhöhten GDF15-Werten (Tab. 18). Eine verminderte GFR war signifikant assoziiert mit einem GDF15-Wert des 4. Quartils ( $p < 0,001$ ). Auch hohe Kreatinin-Werte standen signifikant im Zusammenhang mit hohen GDF15-Werten ( $p = 0,002$ ). Zusätzlich zeigten erhöhte Werte des Biomarkers NTproBNP eine signifikante Assoziation mit hohen Werten des GDF15, was der p-Wert von  $< 0,001$  widerspiegelt. Bezüglich der übrigen Blutwerte bzw. Biomarker konnten zwischen den beiden GDF15-Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Tab. 18: Blutwerte und Biomarker differenziert nach GDF15-Quartilen (Blutwerte und Biomarker mit Angabe des Medians)

Blutwerte und Biomarker	GDF15	GDF15	p-Wert
	1.-3.Quartil (n = 163)	4. Quartil (n = 54)	
<b>NTproBNP (pg/ml)</b>	1819 (886-3767)	4395 (1451-13214)	0,485
<b>Kategorie (%)</b>			<b>&lt; 0,001</b>
≤ 4970,5	81,6	55,5	
> 4970,5	18,4	44,4	
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1,1 (0,9-1,3)	1,3 (1,0-1,7)	0,724
<b>Kategorie (%)</b>			<b>0,002</b>
≤ 1,39	81,0	59,3	
> 1,39	19,0	40,7	
<b>GFR (%)</b>			<b>0,001</b>
< 30 ml/min	4,3	7,4	
30-45 ml/min	19,0	33,3	
45-60 ml/min	46,6	55,5	
> 60 ml/min	30,1	3,7	

#### 3.4.4 Hämodynamische Parameter

Bei den hämodynamischen Untersuchungsergebnissen ließen sich deutliche Unterschiede im Vergleich der beiden Quartilsgruppen ausmachen (Tab. 19). Dies zeigte sich vor allem bei der systolischen pulmonalen Hypertension ( $p = 0,042$ ). In der Gruppe der hohen GDF15-Werte litten 25,9 % der Patienten an einer pulmonalen Hypertension ( $> 59$  mmHg). Verglichen dazu wiesen nur 14,1 % der Gruppe des 1.-3. Quartils einen Druck von  $> 59$  mmHg auf. Ähnlich verhielt es sich bei der Ejektionsfraktion. Eine stark verminderte EF trat zu 14,8 % in der Gruppe 4. Quartil auf, wohingegen der Anteil in der Gruppe 1.-3. Quartil 10,4 % betrug.

Tab. 19: Hämodynamische Parameter differenziert nach GDF15-Quartilen

	<b>GDF15</b>	<b>GDF15</b>	
<b>Hämodynamische Parameter</b>	<b>1.-3. Quartil (n = 163)</b>	<b>4. Quartil (n = 54)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>EF (%)</b>			<b>0,504</b>
< 35 %	10,4	14,8	
35-45 %	17,8	24,1	
46-54 %	19,0	18,5	
≥ 55 %	52,8	42,6	
<b>systolische pulmonale Hypertension (%)</b>			<b>0,042</b>
< 35 mmHg	33,1	18,5	
35-59 mmHg	52,8	55,5	
> 59 mmHg	14,1	25,9	

### 3.4.5 Prozedurspezifische Parameter und klinisches Resultat

Ein Zusammenhang zeigte sich zwischen prozedurspezifischen Variablen und hohen GDF15-Werten (Tab. 20). Bei einem Median von 61,5 min lag die Prozedurdauer bei hohen GDF15-Werten im Gegensatz zu 57,0 min bei GDF15-Werten des 1.-3. Quartils ( $p < 0,001$ ). Ferner wurde auch bei sämtlichen VARC-2-definierten postprozeduralen Komplikationen eine Assoziation zu einem hohen GDF15-Spiegel nachgewiesen. Hohe GDF15-Werte (4. Quartil) waren sowohl mit dem späteren Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz ( $p = 0,006$ ) als auch mit häufigeren Fällen einer akuten, schweren Niereninsuffizienz im Stadium 3 ( $p = 0,035$ ) assoziiert. Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang von hohen GDF15-Werten (4. Quartil) und Todesfällen demonstriert (53,7%;  $p < 0,001$ ).

Die übrigen Variablen des klinischen Ergebnisses nach der TAVI ließen keine Assoziation mit der Höhe des GDF15-Levels erkennen.

Tab. 20: Prozedurspezifische Parameter und Outcome differenziert nach GDF15-Quartilen  
(Angabe des Medians bei Prozedurdauer und Kontrastmittel)

	<u>GDF15</u>	<u>GDF15</u>	
Prozedurvariablen und Outcome	1.-3.Quartil (n = 163)	4.Quartil (n = 54)	p-Wert
Prozedurvariablen			
Prozedurdauer (min)	57,0 (41,0-82,0)	61,5 (41,5-85,3)	< 0,001
Kontrastmittel (ml)	80 (60-105)	80 (60-112,5)	0,016
Nachdehnen	36,8	38,9	0,871
zweite Klappe benutzt	4,9	3,7	1,000
Outcome			
Aortenklappeninsuffizienz post-TAVI			
≥ 2	14,7	11,1	0,651
VARC-2-Kriterien (%)			
akute NI	2,5	13,0	0,006
akute NI, Stadium 3	1,2	7,4	0,035
Tod	22,7	53,7	<0,001

### 3.5 Analyse mortalitätsassoziierter Risikofaktoren

Die bisherigen Ergebnisse zeigten einen eindeutigen Zusammenhang zwischen erhöhten GDF15-Werten und dem gehäuftten Auftreten bestimmter Vorerkrankungen, einer verminderten Nierenfunktion und einem schlechteren postprozeduralem Ergebnis. Sie bestätigen somit, dass ein erhöhtes GDF15 mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist. Um weitere Informationen über Risikofaktoren und Mortalitätsrisiken zu erlangen, wurden die Basisdaten mittels eines Log-Rank-Tests hinsichtlich der Assoziation mit einer verminderten Überlebenszeit getestet. Der Log-Rank-Test ist der Standardtest für Überlebenszeitanalysen. Die in diesem Test als signifikant gewerteten Faktoren können als individuelle mortalitätsassozierte Risikofaktoren bezogen auf die TAVI angesehen werden.

Im Rahmen der Bestimmung der signifikanten mortalitätsassozierten individuellen Risikofaktoren zeigte sich für mehrere Faktoren ein Zusammenhang mit einer verminderten Lebensdauer nach einem minimal-invasiven Klappenersatz. Dazu gehörten erwartungsgemäß bestimmte Vorerkrankungen, wie das Vorliegen eines chronischen Vorhofflimmerns/-flatterns ( $p = 0,018$ ) und einer COPD ( $p = 0,009$ ) (Tab. 21). Zu den



weiteren Faktoren, die mit einem gesteigerten Mortalitätsrisiko einhergingen, zählten erhöhte Werte der klinischen Risikoscores. Ein STS-Score > 10 % war ein signifikanter Faktor für ein höheres Mortalitätsrisiko ( $p = 0,017$ ), ebenso der logistische Euroscore > 20 % ( $p < 0,001$ ) und ein erhöhter logistischer Euroscore II (> 10,3 %;  $p = 0,016$ ). Zudem erwies sich der Biomarker NTproBNP (> 4970,5 pg/ml, oberes Quartil) als signifikanter Indikator für eine möglicherweise reduzierte Lebenszeit ( $p = 0,035$ ).

Eine weitere im Zusammenhang mit einer verminderten Lebensdauer stehende Variable ist die verminderte bzw. stark verminderte Nierenfunktion. Die über die VARC-2-Kriterien definierte akute Niereninsuffizienz ( $p < 0,001$ ) und die akute Niereninsuffizienz im Stadium 3 ( $p < 0,001$ ) war von signifikanter Bedeutung. Darüber hinaus war für den transaortalen sowie transapikalen Zugangsweg im Vergleich zur transfemorale TAVI ein erhöhtes Mortalitätsrisiko ( $p = 0,048$ ) darstellbar.

Beachtenswert in dieser Analyse ist vor allem die Rolle des GDF15, das im 4. Quartil (> 3082 pg/ml) hoch signifikant mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko ( $p < 0,001$ ) assoziiert war. Zu den übrigen getesteten Variablen gehörten demographische Daten (Alter, Geschlecht, BMI), Vorerkrankungen, Blutwerte und hämodynamische Parameter (Tab. 22). Diese Faktoren stellten sich in der Analyse als nicht signifikant mit der Mortalität assoziiert dar.

Tab. 21: Signifikante mortalitätsassoziierte Risikofaktoren

<b>Signifikante</b>	<b>p-Wert (Log-Rank-Test)</b>
<b>mortalitätsassoziierte Risikofaktoren</b>	
<b>GDF15 &gt; 3082 pg/ml</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Vorhofflimmern/-flattern	<b>0,018</b>
COPD	<b>0,009</b>
STS-Score > 10 %	<b>0,017</b>
Log ES > 20 %	<b>&lt; 0,001</b>
Log ES II > 10,3 %	<b>0,016</b>
NTproBNP > 4970,5 pg/ml	<b>0,035</b>
<b>Zugangsweg</b>	<b>0,048</b>
transapikal	
transaortal	
transfemoral	
<b>VARC-2-Kriterien</b>	
akute NI	<b>&lt; 0,001</b>
akute NI, Stadium 3	<b>&lt; 0,001</b>

Tab. 22: Mortalitätsassoziierte Risikofaktoren

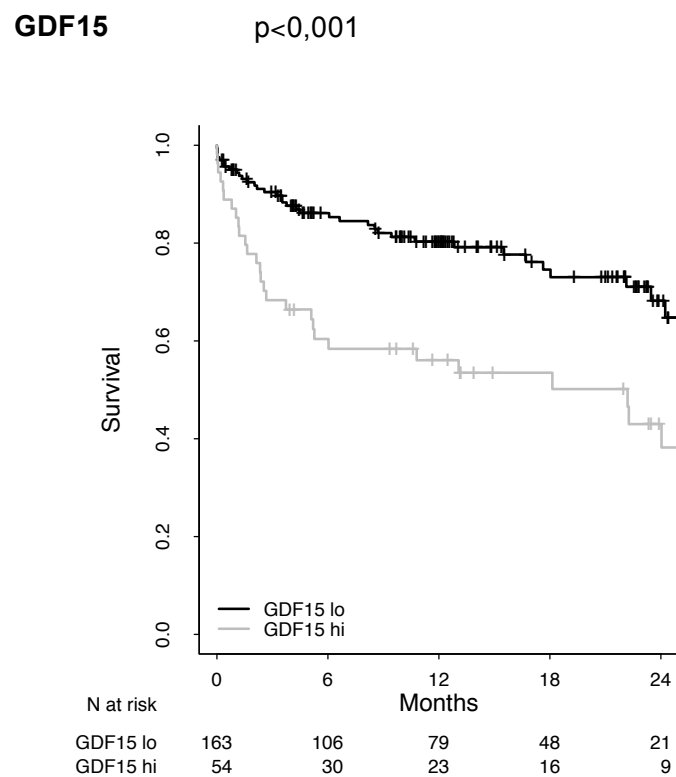
<b>Mortalitätsassoziierte Risikofaktoren</b>	<b>p-Wert (Log-Rank-Test)</b>
Alter	0,950
Geschlecht	0,548
BMI	0,182
NYHA-Klassifikation	0,483
signifikante koronarerterielle Erkrankung	0,098
vorausgegangene Herz-OP	0,820
Diabetes mellitus	0,182
Dyslipidämie	0,428
Hypertonie	0,961
PAVK	0,682
zerebrovaskuläre Erkrankung	0,063
<b>GFR</b>	0,172
< 30 ml/min	
30-45 ml/min	
45-60 ml/min	
> 60 ml/min	
<b>EF</b>	0,778
< 35 %	
35-45 %	
46-54 %	
≥ 55 %	
<b>Systolische pulmonale Hypertension</b>	0,238
< 35 mmHg	
35-59 mmHg	
> 59 mmHg	
Aortenklappenöffnungsfläche (cm <sup>2</sup> )	0,387
Aortenklappeninsuffizienz ≥ 2	0,410
Aortenklappeninsuffizienz post-TAVI	0,153

Zur Veranschaulichung sind einige der signifikanten Faktoren graphisch in Kaplan-Meier-Kurven (Abb. 1: A-D) dargestellt. Auf der y-Achse ist die Überlebenswahrscheinlichkeit dargestellt, wobei 1,0 eine 100%ige Überlebensrate bezeichnet. Die Zeit ist in Monaten auf der x-Achse abgebildet. Die Abbildung A zeigt das Überleben in Monaten in Korrelation zu

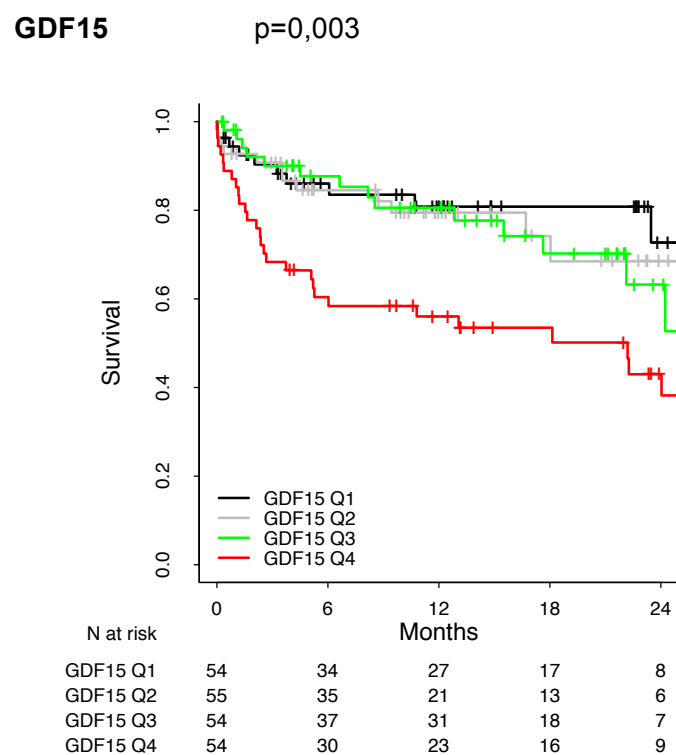
hohen (GDF15 hi; n = 54) und niedrigen GDF15-Werten (GDF15 lo; n = 163). Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt in der Gruppe mit hohen GDF15-Werten (GDF15 hi) innerhalb der ersten 12 Monate nach dem Eingriff rapide bis zu einer 1-Jahresüberlebensrate von ca. 60% im Gegensatz zu einer ca. 80%igen Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr in der Gruppe mit den niedrigen GDF15-Werten (GDF15 lo). Das  $p < 0,001$  beschreibt den im Log-Rank-Test ermittelten Wert. Auf der Abbildung B ist die Überlebenswahrscheinlichkeit in Monaten in Korrelation zu den einzelnen GDF15-Quartilen (GDF15 Q1-Q4) dargestellt. Der p-Wert im Log-Rank-Test betrug 0,003. Abbildung C demonstriert die Korrelation von Überleben in Monaten bei hohen (log ES>20) sowie niedrigen (log ES<20) Testergebnissen im logistischen Euroscore. Nach einem Jahr ergibt sich eine ca. 60%ige Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit einem log ES > 20 im Vergleich zu einer ca. 80%igen Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem log ES < 20. Im Log-Rank-Test wurde dafür ein  $p < 0,001$  ermittelt. Die Abbildung D zeigt das Überleben in Monaten in Korrelation mit hohen (NTproBNP hi; n=54) bzw. niedrigen NTproBNP-Werten (NTproBNP lo; n=163). 12 Monate nach dem Eingriff bestand eine 70%ige Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patientengruppe mit einem erhöhten NTproBNP (NTproBNP hi). Die Überlebenswahrscheinlichkeit in der Patientengruppe mit niedrigen NTproBNP-Werten (NTproBNP lo) lag bei ca. 80%. Der im Log-Rank-Test errechnete p-Wert betrug 0,035.

Abb. 1: Überleben in Korrelation mit den Faktoren GDF15 (A), GDF15-Quartile (B), Log ES (C) und NTproBNP (D)

**A**



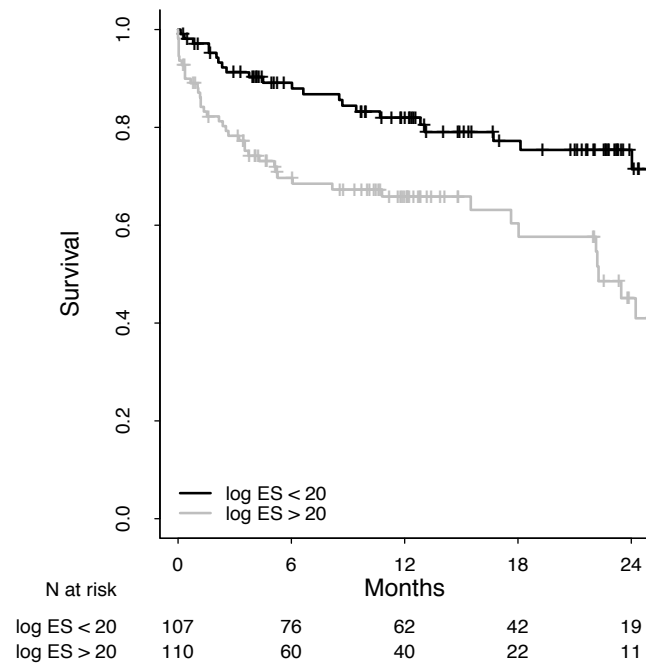
**B**



**C**

**Log ES**

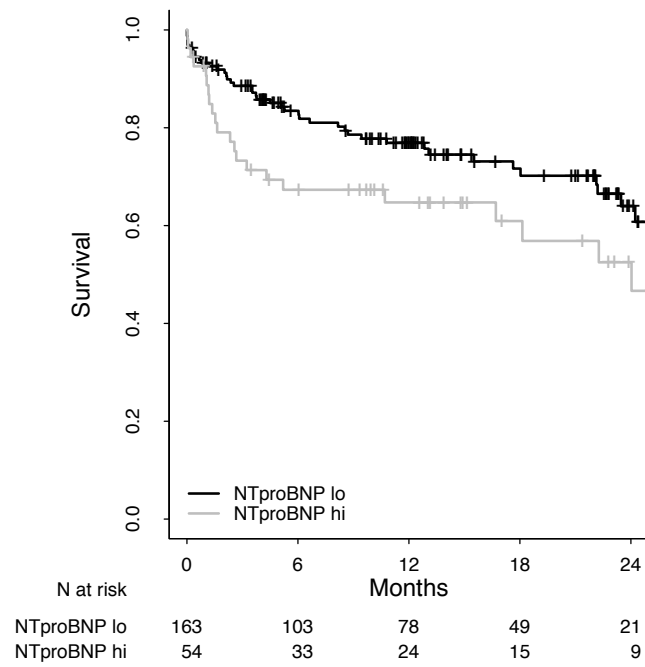
$p < 0,001$



**D**

**NTproBNP**

$p = 0,035$



### **3.6 Vergleich der signifikanten Risikofaktoren hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit**

Alle im Log-Rank-Test als signifikant getesteten Faktoren wurden im Anschluss einer Cox-Regressionsanalyse unterzogen, um den Einfluss mehrerer Faktoren auf die Überlebenszeit zu untersuchen (Tab. 23).

Ziel war es, zu bestätigen, dass GDF15 ein sicherer und im Vergleich zu Anderen ein besserer Prädiktor für eine verminderte Überlebenswahrscheinlichkeit nach TAVI darstellt. Im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse wurde mit der Berechnung der Hazard-Ratios und der Durchführung des Wald-Tests geprüft, welche Variablen einen signifikanten Beitrag zu dem Regressionsmodell liefern. Die Hazard-Ratio gab Auskunft darüber, wie hoch das Ausmaß des Effektes einer Gruppe im Vergleich zu einer anderen ist.

So wurde in der einfachen Cox-Regressionsanalyse das obere GDF15-Quartil mit den unteren drei GDF15-Quartilen verglichen, wobei sich eine Hazard-Ratio von 2,4 (KI: 1,5-3,9;  $p \leq 0,001$ ) hinsichtlich einer verminderten Überlebenswahrscheinlichkeit herausstellte. In diesem Zuge zeigte sich zudem eine Signifikanz für die zur Risikobestimmung vor der TAVI durchgeführten klinischen Risikoscores logistischer Euroscore ( $p = 0,001$ ), logistischer Euroscore II ( $p = 0,018$ ) und STS-Score ( $p = 0,019$ ). Als ebenfalls signifikant stellte sich im Rahmen der Grunderkrankungen das chronische Vorhofflimmern/-flattern ( $p = 0,002$ ) dar. Auch NTproBNP mit einer Hazard-Ratio von 1,71 (KI: 1,0-2,8) und einem  $p = 0,037$  zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Der transaortale Zugangsweg ergab eine Hazard-Ratio von 2,43 (KI: 1,1-5,6;  $p=0,038$ ).

Bei der multiplen Cox-Regressionsanalyse wurden die Faktoren untereinander auf Signifikanz und somit als unabhängige Risikofaktoren im Hinblick auf die Mortalität geprüft (Tab. 23). Zu diesen unabhängigen Risikofaktoren gehörten neben GDF15 mit einer Hazard-Ratio von 1,97 (KI: 1,2-3,3;  $p = 0,009$ ), der logistische Euroscore mit einer Hazard-Ratio von 2,13 (KI: 1,3-3,6,  $p = 0,004$ ), das vorbestehende Vorhofflimmern mit einer Hazard-Ratio von 1,68 (KI: 1,0-2,8,  $p = 0,046$ ) und der transaortale Zugangsweg mit einer Hazard-Ratio von 1,83 (KI: 1,1-3,1;  $p = 0,023$ ). NTproBNP konnte sich neben GDF15 nicht als unabhängiger Risikoprädiktor behaupten (n.s.).

Zusammenfassend bestätigte dieser Test die Rolle des GDF15 als unabhängiger Risikofaktor hinsichtlich einer verminderten Überlebenszeit im Rahmen einer TAVI. Darüber hinaus übertraf er den etablierten Biomarker NTproBNP als Risikoprädiktor.

Tab. 23: Überlebenszeitanalysen (Multiple Cox-Regressionsanalyse)

Getestete Variablen	crude HR (95 % KI) p-Wert	adjusted HR (95 % KI)	p-Wert (Cox)
NTproBNP	1,71 p = 0,037	(1,0-2,8)	n.s.
<b>GDF15</b>	2,40 p ≤ 0,001	(1,5-3,9) 1,97 (1,2-3,3)	<b>p = 0,009</b>
<b>Log ES</b>	2,41 p = 0,001	(1,5-4,0) 2,13 (1,3-3,6)	<b>p = 0,004</b>
Log ES II	1,89 p = 0,018	(1,1-3,2)	n.s.
STS-Score	2,03 p = 0,019	(1,1-3,7)	n.s.
<b>Vorhofflimmern/-flattern</b>	1,80 p = 0,020	(1,1-3,0) 1,68 (1,0-2,8)	<b>p = 0,046</b>
COPD	1,99 p = 0,011	(1,2-3,4)	n.s.
<b>transaortaler Zugang</b>	2,43 p = 0,038	(1,1-5,6) 1,83 (1,1-3,1)	<b>p = 0,023</b>

### 3.7 Ergänzende Effekte im Zusammenspiel von GDF15 und dem logistischen Euroscore bzw. NTproBNP

Nach Analyse der bereits durchgeführten Tests entstand die Vermutung, dass sich die Risikostratifizierung anhand des GDF15 mit Hilfe zusätzlicher signifikanter, voneinander unabhängiger Risikofaktoren noch verbessern lässt. Dazu wurden die Patienten im Rahmen der Analyse in vier Gruppen aufgeteilt: (1) Patienten mit einem niedrigen GDF15-Wert und einem niedrigen logistischen Euroscore, (2) Patienten mit einem niedrigen GDF15 und einem hohen logistischen Euroscore, (3) Patienten mit einem erhöhten GDF15 und einem niedrigen logistischen Euroscore sowie (4) Patienten mit einen erhöhten GDF15 und einem erhöhten logistischen Euroscore. Eine analoge Aufteilung erfolgte mit der Kombination der Werte für GDF15 und NTproBNP. Diese Daten wurden im Anschluss einer Cox-Regressionsanalyse zugeführt (Tab. 24).

Ein hoher logistischer Euroscore in Verbindung mit einem niedrigen GDF15-Wert zeigte eine Hazard-Ratio von 2,6 (KI: 1,43-4,73) und eine Signifikanz mit  $p = 0,002$  (Tab. 24). Im

Vergleich dazu betrug die Hazard-Ratio bei der Kombination erhöhter GDF15 und niedriger logistischer Euroscore 2,88 (KI: 1,26-6,6) und wies einen p-Wert von 0,012 auf. In der Gruppe, die ein hohes GDF15 und einen hohen logistischen Euroscore vereinte, konnte ein sehr hoher Wert der Hazard-Ratio mit 4,88 (KI: 2,41-9,89) und eine hohe Signifikanz mit einem p-Wert  $< 0,001$  ermittelt werden. Diese annähernde Verdopplung der Hazard-Ratio bestätigte die Vermutung, dass zwei signifikante, unabhängige Risikofaktoren in Kombination einen wesentlich stärkeren Effekt im Rahmen der Risikostratifizierung erzielen können.

Eine kombinierte Kaplan-Meier-Kurve zu diesen Zusammenhängen ist in Abbildung 2A dargestellt.

Die analoge Analyse der Kombinationen von GDF15 und NTproBNP lieferte ähnliche Ergebnisse bei dem Vergleich der einzelnen Gruppen (Tab. 24). Bei einem hohen NTproBNP-Wert kombiniert mit einem niedrigen GDF15-Wert (2) ergab sich, verglichen mit den drei übrigen Gruppen, eine Hazard-Ratio von 2,07 (KI: 1,02-4,19) und ein p-Wert von 0,043. Im Vergleich dazu erreichte ein hohes GDF15 ergänzt mit einem niedrigen NTproBNP (3) eine Hazard-Ratio von 3,05 (KI: 1,65-5,70) und eine hohe Signifikanz mit einem p-Wert von  $< 0,001$ . War zumindest einer der beiden Biomarker erhöht, ergaben sich in den Gruppen ähnliche Ergebnisse der Hazard-Ratios mit positiven Effekten. Anders als in dem Zusammenspiel von GDF15 und dem logistischen Euroscore lag die Hazard-Ratio bei der Kombination von sowohl hohen GDF15-Werten als auch erhöhten NTproBNP-Werten bei 2,60 (KI: 1,32-5,12;  $p = 0,006$ ). Somit zeigte die Ergänzung um den Biomarker NTproBNP verglichen zu einem alleinig erhöhten GDF15 keine wesentlichen additiven Effekte. Die kombinierte Kaplan-Meier-Kurve dieser beiden Biomarker ist in Abbildung 2B zu finden.

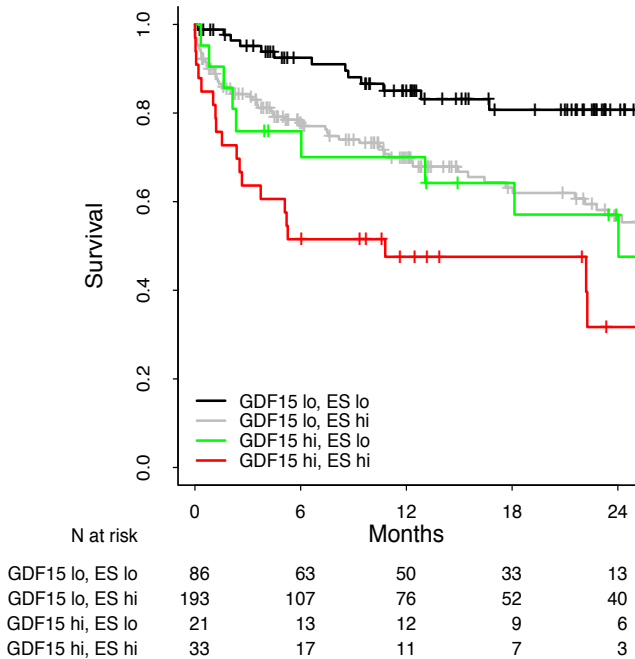


Tab. 24: Analyse ergänzender Effekte von logistischem Euroscore und GDF15 sowie NTproBNP und GDF15

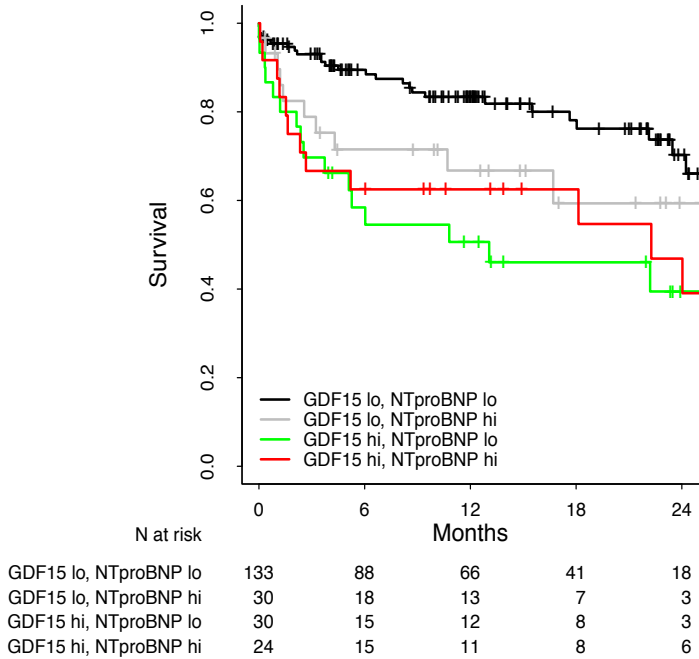
Gruppe	Anzahl	HR (95 % KI)	p-Wert
<b>Log ES und GDF15</b>			
(1) Log ES und GDF15 niedrig	86	1	-
(2) Log ES hoch, GDF15 niedrig	193	2,60(1,43-4,73)	<b>p = 0,002</b>
(3) Log ES niedrig, GDF15 hoch	21	2,88(1,26-6,60)	<b>p = 0,012</b>
(4) Log ES und GDF15 hoch	33	4,88 (2,41-9,89)	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>NTproBNP und GDF15</b>			
(1) NTproBNP und GDF15 niedrig	133	1	-
(2) NTproBNP hoch, GDF15 niedrig	30	2,07(1,02-4,19)	<b>p = 0,043</b>
(3) NTproBNP niedrig, GDF15 hoch	30	3,05(1,64-5,70)	<b>p &lt; 0,001</b>
(4) NTproBNP und GDF15 hoch	24	2,60(1,32-5,12)	<b>p = 0,006</b>

Abb. 2: Ergänzende Effekte von GDF15 und dem Log ES (A) bzw. NTproBNP (B)

A



B



## **5.8 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Zusammenfassend können durch die Ermittlung eines vollständigen Datensatzes der 217 Patienten über einen Zeitraum von 2 Jahren und 10 Monaten und die darauf erfolgte Analyse mittels verschiedener statistischer Verfahren folgende Ergebnisse präsentiert werden:

GDF15 ist ein Risikofaktor, der signifikant mit der Mortalitätswahrscheinlichkeit assoziiert ist und sich im Vergleich zu dem etablierten Biomarker NTproBNP als Risikoprädiktor überlegen zeigte. Darüber hinaus bewies GDF15 in Kombination mit dem logistischen Euroscore eine sehr verlässliche Aussagekraft hinsichtlich einer verbesserten Risikostratifizierung.

Zu den sterblichkeitsassoziierten Risikofaktoren gehörten insgesamt eine stark verminderte Nierenfunktion, das Vorliegen von Vorhofflimmern/-flattern sowie einer COPD, erhöhte Werte in den Risikobestimmungstests und ebenfalls erhöhte Werte der Biomarker GDF15 und NTproBNP.

## 4 Diskussion

In dieser klinischen, prospektiven Kohortenstudie wurden die Daten von 217 Patienten analysiert, die sich aufgrund einer schweren Aortenklappenstenose einer transfemoralen, transapikalen oder transaortalen TAVI unterzogen hatten.

Die Analyse zeigte GDF15 als stark mit der Mortalität assoziierten Risikofaktor, der anderen Biomarkern überlegen war und gemeinsam mit weiteren sterblichkeitsassoziierten Risikofaktoren eine verlässliche Aussagekraft hinsichtlich einer präzisen Risikostratifizierung lieferte.

### 4.1 TAVI-Ergebnisse im Vergleich

Im Folgenden werden zunächst die Grundvoraussetzungen bezüglich der Vorerkrankungen und des klinischen Gesundheitszustandes, das Outcome und die als signifikant ermittelten Risikofaktoren der vorliegenden Studie mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen und interpretiert.

#### 4.1.1 Präprozedurale Werte sowie klinisches und hämodynamisches Outcome

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie ergaben zusammenfassend ein mittleres Patientenalter von  $81,8 \pm 6$  Jahre und einen BMI von  $26,2 \text{ kg/m}^2$  (Q1-Q3:  $23,7\text{-}29,1 \text{ kg/m}^2$ ). Über die Hälfte (56,2 %) der Patienten befand sich vor der TAVI in der NYHA-Klasse III. Als Vorerkrankung lag bei 44,7 % ein Vorhofflimmern/-flattern vor, 74,2 % litten an einer KHK und 90,8 % hatten eine arterielle Hypertonie. Weiterhin waren 18 % an einer COPD erkrankt und bei 25,4 % der Patienten lag eine pAVK vor. Der Median des logistischen Euroscores betrug 20,1 % (Q1-Q3:  $13,6\text{-}32,6$ ). Die linksventrikuläre Pumpfunktion zeigte bei der Hälfte der Patienten gute Werte  $>55 \%$ , die andere Hälfte demonstrierte eine mittelgradig bis stark verminderte Ejektionsfraktion.

Eine Studie von D'Onofrio et al. (2015) beschreibt die klinischen und hämodynamischen Resultate einer Studienpopulation von 338 Patienten nach TAVI. In dieser Studie werden im Vergleich zu den vorliegenden Ergebnissen keine nennenswerten Unterschiede hinsichtlich bestimmter Vorerkrankungen oder demografischer Begebenheiten deutlich [55]. Anders verhält es sich bei den klinischen und hämodynamischen Werten, die postoperativ ermittelt wurden. D'Onofrio et al. ermittelten eine 30-Tagesmortalität von 4,4 % im Gegensatz zu 6,9 % in der vorliegenden Studie. Weiterhin demonstrierte er eine hochgradige paravalvuläre Insuffizienz ( $> 2$ ) in 8,3 % der Patienten, wohingegen dies 13,8 % der Patienten der vorliegenden Studie betraf. Im Rahmen der Komplikationen während und nach der TAVI zeigten sich deutliche Unterschiede. Den vorliegenden Studienergebnissen zufolge kam es

in 9,2 % der Fälle zu starken Blutungen, bei 5,1 % zu einer akuten Niereninsuffizienz und in 2,8 % zu einer Niereninsuffizienz im Stadium 3. Nach den Ergebnissen von D'Onofrio et al. war die Komplikationsrate höher mit starken Blutungen in 18,9 % der Fälle, einer schweren akuten Niereninsuffizienz bei 17,9 % und einer akuten Niereninsuffizienz im Stadium 3 bei 4,7 % [55].

Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in der Studie von Tamburino (2015) wieder. Eine etwas geringere 30-Tagesmortalität mit 3,2% ist erkennbar, bei einer höheren Komplikationsrate. Die akute Niereninsuffizienz trat nach Tamburino bei 6,1 % der Patienten auf, ein permanenter Schrittmacher musste in 15,5 % der Fälle implantiert werden. Im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie wurde hingegen nur bei 7,4 % ein neuer Schrittmacher benötigt [56]. Weiterhin beobachteten D'Onofrio et al. Unterschiede in Abhängigkeit vom gewählten Zugangsweg, wobei die Patienten der TA-TAVI vermehrt an einer Niereninsuffizienz (30,5 %) nach der OP litten, im Gegensatz zur TF-TAVI (11,2 %;  $p < 0,001$ ), die als häufigeres negatives Resultat Zugangsweg-abhängige Komplikationen (36,1 %;  $p < 0,001$ ) mit sich brachte [55]. Diese Ergebnisse ließen sich durch die Daten der vorliegenden Studie bestätigen. Weiterhin zeigten Nuis et al. (2012) bei einer Studienanzahl von 235 Teilnehmern, die mit einer TAVI behandelt wurden, einen logistischen Euroscore von 19,1 und einen STS-Score von 6,1. Die 30-Tagessterblichkeit betrug 9 %. Verglichen mit der medikamentösen Therapie wies die TAVI in dieser Studie eine niedrigere Gesamtsterblichkeit auf [57]. Darüber hinaus beschrieben auch Pascual et al. (2015) Ergebnisse, die mit den Daten der vorliegenden Arbeit vergleichbar waren. Bei einer Studienteilnehmerzahl von 160 Patienten zeigten sich im Durchschnitt logistische Euroscores von 18,8 %. 64,4 % der Patienten befanden sich in der NYHA-Klasse III vor der Operation. Hinsichtlich der Komplikationen kam es in 3,8 % der Fälle zu einem Apoplex und 27,5 % benötigten einen neuen Schrittmacher. Die 30-Tagesmortalität betrug 10 % [58].

Die große Source XT Studie von 2014 mit einem Kollektiv von 2688 Patienten demonstrierte ebenso einen durchschnittlichen logistischen Euroscore von 20,4 %, ein bestehendes Vorhofflimmern/-flattern bei 25,6 % der Patienten und das Vorliegen einer pAVK bei 21,2 %. Bezogen auf die postoperativen Komplikationen zeigte sich eine Apoplexrate von 3,6 %, in 6,5 % der Fälle traten größere Blutungen auf und bei 9,5 % wurde ein neuer Schrittmacher implantiert [59].

Zusammenfassend formuliert lässt sich sagen, dass die Daten der vorliegenden Studie im Vergleich mit ähnlichen Untersuchungen bestätigt werden bei minimalen Unterschieden hinsichtlich der frühen Sterblichkeit und wiederum großen Differenzen in Bezug auf die Komplikationsraten. Die vorliegenden Ergebnisse stellten einen vergleichsweise wesentlich komplikationsärmeren Verlauf dar.

#### **4.1.2 Analyse der mortalitätsassoziierten Risikofaktoren**

Verschiedene Faktoren sind mit einer erhöhten Sterblichkeit nach der TAVI assoziiert. In der vorliegenden Studie stellten sich, neben den Biomarkern GDF15 und NTproBNP, eine eingeschränkte Nierenfunktion, das Vorliegen einer COPD, das Vorhofflimmern/-flattern und erhöhte Scores in den Tests zur Risikobestimmung als relevant heraus.

Die Nierenfunktion spielt eine besonders wichtige Rolle. Sinning (2011) beschreibt analog zu den in der vorliegenden Studien erzielten Ergebnissen eine verminderte Nierenfunktion vor der Operation sowie eine periprozedurale Niereninsuffizienz als Prädiktor für eine verminderte Überlebenszeit nach TAVI. Dabei ging ein präprozedural gemessenes Serum-Kreatinin  $> 1,58$  mg/dl mit einer 6-fachen Risikosteigerung der 30-Tagesmortalität einher (Hazard-Ratio: 5,9; 95 % KI: 1,4–24,8;  $p = 0,02$ ) [60]. Diese Assoziation bestätigte ebenso die Studie von Allende et al. (2014), in der eine schwere chronische Niereninsuffizienz eine signifikant erhöhte Sterblichkeitsrate bedingte ( $p < 0,001$ ) [61]. Darüber hinaus beschrieben sie eine zusätzliche Korrelation zwischen der Schwere einer Niereninsuffizienz und dem Auftreten eines Apoplex ( $p = 0,010$ ) sowie starker Blutungen ( $p = 0,001$ ) als Komplikationen im 30-Tagesverlauf nach der OP. Ferner zeigten auch Nuis et al. (2012), dass neben der Niereninsuffizienz (Hazard-Ratio: 1,18; 95 % KI: 1,06–1,33) ein Zusammenhang zwischen dem STS-Score (Hazard-Ratio: 1,06; 95 % KI: 1,02–1,10) und der Sterblichkeit besteht [57]. Im Rahmen der Studie von Pascual et al. stellte ein erhöhter logistischer Euroscore den einzigen unabhängigen Risikoprädiktor für die Sterblichkeit nach TAVI dar [58].

Diese Datenlage lässt darauf schließen, dass unter Einbeziehung dieser Risikofaktoren im Rahmen der Risikoevaluation vor der OP eine bessere Identifizierung der Hochrisikopatienten und somit eine Verminderung der postoperativen Mortalität erzielt werden kann.

#### **4.1.3 Analyse der unterschiedlichen Prozedurarten**

In der vorliegenden Studie wurden Daten zu TAVI, die über drei unterschiedliche Zugangswege (transfemoral, transapikal oder transaortal) durchgeführt worden waren, erhoben und analysiert. Je nach Prozedurart zeigten sich spezifische Komplikationen und Besonderheiten. Hinsichtlich der Grunderkrankungen erwies sich die pAVK mit einem Anteil von 37,5 % in der transapikalen Gruppe als signifikant ( $p = 0,012$ ). In vielen aktuellen Studien wird ebenfalls ein erhöhtes Vorkommen an pAVK im Rahmen einer transapikalen TAVI beobachtet. Murashita et al. beschrieben 2016 einen Anteil von 78,2 % im Vergleich zu 54,7 % bei der transfemorale TAVI [62]. Als spezifische Komplikation transfemoral durchgeführter TAVI in der vorliegenden Studie trat in 7,4 % der Fälle ein Apoplex mit einer Signifikanz von  $p = 0,028$  auf. Diese oft als typisch bzw. spezifisch auftretend beschriebene Komplikation im Rahmen der TF-TAVI wird in einer aktuellen Studie aus 2016 an einem

großen Patientenkollektiv diskutiert. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von zerebrovaskulären Ereignissen abhängig vom Zugangsweg [63]. In der transaortalen Gruppe hingegen kam es vermehrt zu lebensbedrohlichen bzw. großen Blutungen (18,2 %,  $p = 0,001$  bzw. 22,7 %,  $p = 0,013$ ), gefolgt von 10,6 % großer Blutungen bei der TF-TAVI im Gegensatz zu 2,8 % bei transapikaler Prozedur. Panchal et al. (2014) zeigten hingegen ein vermehrtes Auftreten von Blutungskomplikationen im Zuge einer transfemorale TAVI im Vergleich zur transapikalen TAVI [63].

In den Überlebenszeitanalysen der vorliegenden Studie erwies sich die TAO-TAVI als signifikanter, sterblichkeitsassoziierter Risikofaktor. Dies wurde im Rahmen des Log-Rank-Tests sowie in der Cox-Regressionsanalyse ermittelt ( $p = 0,048$ ) und stellte sich als signifikant im Vergleich zum transapikalen- bzw. transfemorale Zugangsweg dar. Dieses Ergebnis war möglicherweise auf eine Lernkurve zurückzuführen, die auf der späteren Einführung des transaortalen Zugangsweges am UKSH beruht und somit erst mit steigender Erfahrung und ausreichender Praxis ausgebaut werden konnte. Aktuelle Analysen zeigen die TAO-TAVI als möglichen und, bei vorliegenden Kontraindikationen für einen transfemorale bzw. transapikalen Zugang, befürwortbaren Zugangsweg, der bei ausreichender Erfahrung des Implantationsteams eine sichere Alternative bietet [17] [21]. Nicht zuletzt diskutiert Dapunt 2013 den transaortalen Zugangsweg sogar als gleichwertig zur transapikalen TAVI aufgrund einer einfacheren Komplikationskontrolle [17].

#### **4.1.4 TAVI als Alternative zum konventionellen AKE**

Eine verbesserte Risikostratifizierung und eine exaktere Identifizierung von Hochrisikopatienten sind wichtige Grundvoraussetzungen für die TAVI auf dem Weg als gleichwertige Alternative zum konventionellen Aortenklappenersatz.

Die Langzeitresultate nach TAVI zeigen ausgesprochen gute klinische Ergebnisse, vor allem im Vergleich mit anderen Therapieoptionen. Toggweiler et al. beschrieben 2013 Langzeitresultate (5-Jahres-Outcome) nach TAVI, die sehr gute hämodynamische und klinische Ergebnisse demonstrierten [64]. Weiterhin wurde, wie bereits erwähnt, sowohl die Überlegenheit der TAVI gegenüber der medikamentösen Standardtherapie als auch die Gleichwertigkeit der TAVI verglichen mit einem konventionellen Aortenklappenersatz festgestellt [2], [10], [65]. Die aktuelle Partner 1A Studie von Mack et al. (2015) bestätigt ebenfalls an einem großen Patientenkollektiv den Benefit der TAVI gegenüber der Standardtherapie durch den Nachweis einer verminderten Sterblichkeit und Minimierung der Symptome [66]. Die Gleichwertigkeit von TAVI und der chirurgischen AKE-Therapie hinsichtlich der Überlebensrate, der 30-Tagesmortalität sowie der Gesamtsterblichkeit und

des Auftretens von Myokardinfarkten und Schlaganfällen demonstrierten Kondur et al. 2015. Unterschiede stellten sich in dieser Studie einzig in Bezug auf die Komplikationen dar. In der TAVI-Gruppe traten häufiger vaskuläre Komplikationen und die Notwendigkeit zur Schrittmacherimplantation auf, wohingegen die Patienten des konventionellen AKE oft unter schweren Blutungen litten [67].

In der U.S. Core High-Risk Studie von 2014 wurde ein signifikant verbessertes Überleben bei Hochrisikopatienten, die durch eine TAVI behandelt wurden, im Gegensatz zur Behandlung durch eine konventionelle OP nachgewiesen und somit die Überlegenheit der TAVI in dieser Patientengruppe zum Ausdruck gebracht [3]. Die TAVI stellt jedoch nicht nur in der Gruppe der Hochrisikopatienten eine gleichwertige Behandlungsoption zur konventionellen AKE-Therapie dar. Leon et al. zeigten in der Partner 2A Studie 2016, dass auch bei Patienten mit einem mittleren Operationsrisiko die TAVI der konventionellen AKE-Therapie nicht unterlegen ist. Die Ergebnisse bestätigen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Überlebens zwischen den beiden Gruppen. In der Patientengruppe, die mit einer TF-TAVI versorgt wurde, ließen sich sogar weniger Todesfälle und schwerwiegende Komplikationen verglichen zum konventionellen AKE nachweisen[4], [11].

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass die TAVI der konventionellen AKE-Therapie ebenbürtig oder sogar überlegen in der Behandlung der alten- und Hochrisikopatienten ist. Zusätzlich erwies sie sich bei Hochrisikopatienten im Vergleich zur medikamentösen Standardtherapie eindeutig als überlegene Therapie. Die TAVI stellte sich darüber hinaus in der Patientengruppe mit einem mittleren Operationsrisiko als gleichwertige oder, je nach Wahl des Zugangsweges, bessere Alternative in der Behandlung der Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose dar.

## **4.2 Rolle des GDF15**

Dem Biomarker Growth differentiation factor 15 wird eine entscheidende Rolle bei Entzündungsreaktionen und immunologischen Prozessen sowie als prognostischer Marker hinsichtlich des Sterberisikos im Rahmen kardiovaskulärer Erkrankungen nachgesagt. In der vorliegenden Arbeit wurde GDF15 als Risikofaktor identifiziert, der, abhängig von seiner Konzentration, stark mit der Mortalität assoziiert war und somit der prognostischen Einschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit dienen kann. Eine verminderte Überlebenswahrscheinlichkeit konnte festgestellt werden für Patienten, die präoperativ einen GDF15-Wert von  $> 3082$  pg/ml aufwiesen. Ähnlichkeiten zeigten sich in Kempfs Studie von 2009, in der ebenfalls die Korrelation von Prognose und Höhe des GDF15-Spiegels beschrieben wird, wobei eine gute Prognose für Patienten mit einem GDF15  $< 1200$  pg/ml



und eine schlechte Prognose mit erhöhten Spiegeln > 1800 pg/ml festgestellt wurde [68]. Auch Wiklund et al. präsentierten 2010 eine schlechtere Prognose hinsichtlich des Überlebens bei GDF15-Werten > 1800 pg/ml [29]. Weiterhin stellte Kempf fest, dass die prognostische Information des GDF15 unabhängig von anderen Risikomarkern und herzspezifischen Biomarkern ist [68]. Ähnliche Ergebnisse zeigten die Daten der vorliegenden Arbeit. GDF15 zeigte sich hier als unabhängiger, mortalitätsassoziierter Risikofaktor, der dem etablierten Biomarker NTproBNP überlegen war. Im Gegensatz dazu zeigte Lindman (2015), dass der Zusammenschluss mehrerer Biomarker (GDF15, sST2, NTproBNP) eine optimale Risikostratifizierung bei schwerer Aortenklappenstenose erzielen kann [69]. In der vorliegenden Studie ergaben die Daten bei der Kombination von GDF15 mit dem logistischen Euroscore eine sehr verlässliche Aussagekraft bezüglich einer optimierten Risikostratifizierung. Ein Zusammenschluss mehrerer mortalitätsassoziierter Risikofaktoren erscheint demnach für eine optimierte Risikoerfassung als sinnvoll und unerlässlich.

GDF15 spielt nach Hagström (2015) nicht nur als Prädiktor für die Mortalität, sondern auch als Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen bei Patienten, die an einem akuten Koronarsyndrom leiden, eine große Rolle. Zu den betrachteten Komplikationen gehörten vor allem Blutungen und das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, wobei ein erhöhter GDF15-Wert mit dem Anstieg der Komplikationen einherging [70]. Auch Kahli und Guenancia et al. stimmten in ihren Studien damit überein, dass erhöhte GDF15-Werte mit einer höheren Komplikationsrate einhergehen. In diesem Fall beziehen sie sich auf Patienten, die im Rahmen einer Bypass-Operation ein gehäuftes Auftreten von Nieren- sowie Herzinsuffizienz zeigten [71], [72]. Ferner ließ sich auch eine Assoziation zwischen erhöhten GDF15-Werten und dem Auftreten von Blutungen, eines Apoplex bis hin zum Tod bezogen auf Patienten mit Rhythmusstörungen feststellen [73]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen erhöhten GDF15-Werten und dem Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz sowie einer Niereninsuffizienz im Stadium 3. Die übrigen genannten Komplikationen ließen sich nicht in Verbindung mit einem erhöhten GDF15 darstellen.

Dieser Hintergrund und die vielseitige und bereits nachgewiesene Bedeutung des GDF15 als Risikofaktor insbesondere bei kardiovaskulären Erkrankungen beweist seine Nutzbarkeit zur Risikostratifizierung und bestärkt die Untersuchungen des Biomarkers als Risikoprädiktor im Rahmen der TAVI.

### **4.3 Entwicklung der Risikostratifizierung im Vorfeld einer TAVI**

Im Vorfeld einer Operation zu bestimmen, wie hoch das tatsächliche Risiko bezogen auf die Letalität nach der OP ist, stellt sich als äußerst schwierig dar. Für die Vorbereitung kardiochirurgischer Operationen besteht die Möglichkeit der Risikoberechnung anhand der klassischen Risikoscores (logistischer Euroscore, logistischer Euroscore II, STS-Score). Im Rahmen minimal-invasiver Verfahren, unter anderem im Vorfeld der TAVI, fehlen spezielle Risikoberechnungsmethoden. Eine effektive Risikoberechnung ist jedoch unerlässlich, um Hochrisikopatienten zu identifizieren und somit die Sterblichkeit nach dem Eingriff zu reduzieren. Die Identifizierung bzw. Risikostratifizierung soll der Entscheidungsfindung dienen, um das Abwägen zwischen den bestehenden Möglichkeiten, nämlich dem Aufschub des operativen Eingriffs bis zur Besserung der Symptomatik oder dem Absetzen der Operation bei zu hohen Risiken im Vergleich zur Mortalität ohne operativen Eingriff bei Hochrisikopatienten, zu erleichtern. Die etablierten Verfahren zur Risikoeinschätzung vermitteln einen groben Eindruck, gewähren jedoch keine präzise, individuell auf den Patienten abgestimmte Risikostratifizierung. Zu den bereits etablierten Methoden der Risikostratifizierung gehören die chirurgischen Risikoscores, bekannte Biomarker (NTproBNP, Troponin T) sowie weitere mit Mortalität assoziierte Risikofaktoren [44], [69], [74].

#### **4.3.1 Risikostratifizierung anhand der klassischen Risikoscores**

Zu den klassischen Risikoscores gehören der logistische Euroscore, der logistische Euroscore II und der STS-Score. Der Euroscore ermittelt unter Einbeziehung bestimmter Risikofaktoren das Risiko innerhalb von 30 Tagen nach einer herzchirurgischen Operation zu versterben. Als Risikofaktoren gelten demographische Daten, wie Alter und Geschlecht, sowie Vorerkrankungen und bereits erfolgte Operationen [44], [45]. Konzipiert wurden diese Scores allerdings speziell für eine Risikostratifizierung im Rahmen herzchirurgischer Operationen, insbesondere für die Bypasschirurgie. Somit ergibt sich die Problematik, dass durch die spezielle Auslegung auf chirurgische Methoden eine eingeschränkte Aussagekraft im Hinblick auf perkutane Eingriffe besteht.

Neueren Studien zufolge werden die Risikoscores generell nicht mehr als die optimalen Risikoberechnungsmethoden angesehen. So beschreibt D'Ascenzo 2014, dass die Risikoscores hinsichtlich der Vorhersage des Risikos der Sterblichkeit im Rahmen einer TAVI versagen und dagegen bestimmte Vorerkrankungen, wie zum Beispiel eine Nierenschädigung, arterieller Bluthochdruck oder bestimmte neurologische Vorerkrankungen eine bessere Aussagekraft als individuelle Risikofaktoren besitzen [75]. Zustimmend zeigten auch Piazza et al., dass die Scores hinsichtlich der Risikostratifizierung im Rahmen der TAVI

suboptimal und nicht aussagekräftig sind. Darüber hinaus erwies sich der STS-Score dem logistischen Euroscore überlegen [76]. Auch Osnabrugge et al. belegten die Überlegenheit des STS-Scores im Vergleich zu dem logistischen Euroscore und logistischen Euroscore II (AUC: 0,81; KI: 0,8-0,82) sowie eine bessere Aussagekraft in Bezug auf die Mortalität. Kritisiert wird dennoch, dass alle Risikostratifizierungsmaßnahmen die Mortalität überschätzen [77].

Im Gegensatz zu oben genannten Ergebnissen zeigten die Daten der vorliegenden Arbeit eine eindeutige Assoziation zwischen dem logistischen Euroscore und der Sterblichkeit nach der TAVI. In der univariaten Cox-Analyse demonstrierten sowohl der logistische Euroscore ( $p = 0,001$ ) als auch der logistische Euroscore II ( $p = 0,018$ ) und der STS-Score ( $p = 0,019$ ) eine Signifikanz. Zusätzlich konnte sich der logistische Euroscore (Hazard-Ratio: 2,13; KI: 1,3-3,6;  $p = 0,004$ ) auch in der multivariaten Analyse als unabhängiger Risikofaktor beweisen. Eine denkbare Erklärung für die Abweichung der genannten Ergebnisse könnte die unterschiedliche Datenmenge sein. In den erwähnten Studien wurden Untersuchungen an einem wesentlich größeren Patientenkollektiv (D' Ascenzo, 2014:  $n = 1244$ ; Osnabrugge, 2014:  $n = 50588$ ) und darüber hinaus an mehreren medizinischen Zentren durchgeführt. Auch differierende Patientencharakteristika können die Deviation der Ergebnisse erklären. So betrug das durchschnittliche Patientenalter in Osnabrugges Studie  $64,6 \pm 11,2$  Jahre im Vergleich zu  $81,8 \pm 6$  Jahre in der vorliegenden Arbeit [76]–[78].

Angesichts dieser gesammelten Daten ist es schwierig, eine eindeutige Aussage über die Risikostratifizierung mittels typischer Risikoscores zu tätigen. Diese Umstände verdeutlichen nochmals die unverzichtbare Notwendigkeit einer optimierten Risikostratifizierung.

#### **4.3.2 Risikostratifizierung anhand von Biomarkern**

Biomarker bieten eine Möglichkeit, Risiken hinsichtlich der Sterblichkeit im Rahmen der TAVI zu stratifizieren. Aktuelle Studien bestätigen den prognostischen Nutzen von Biomarkern zur Risikobeurteilung und fordern eine Einbeziehung der Biomarker in die klinische Entscheidungsfindung vor der Indikationsstellung [69].

Verschiedenen Biomarkern wird vermehrt Beachtung bei der Risikobestimmung, insbesondere im Rahmen der TAVI, geschenkt. So zeigten Frank et al. (2013) den prognostischen Wert des präprozedural bestimmten hochsensitiven Troponin T (hsTnT) hinsichtlich der Sterblichkeit nach einer TAVI und die daraus resultierende Bedeutung für die Identifizierung von Hochrisikopatienten [74]. Zusätzlich wurde in der Studie auch eine Überlegenheit des hochsensitiven Troponin T gegenüber dem etablierten Biomarker NTproBNP hinsichtlich der Risikobeurteilung beschrieben [74]. Trotz der Ergebnisse einiger Studien [53], [74], die die Unterlegenheit des NTproBNP gegenüber anderen Biomarkern deutlich macht, spielt das natriuretische Peptid weiterhin eine Rolle in der

Risikostratifizierung von TAVI-Patienten, insbesondere im Hinblick auf die Schwere der Klappenerkrankung [79], [80]. Kefer et al. machten bereits 2010 deutlich, dass das NTproBNP die Fähigkeit besitzt, die 30-Tagesüberlebenswahrscheinlichkeit nach einer TAVI vorherzusagen [81]. Gotzmann et al. beschrieben NTproBNP in einer Studie 2014 als stärksten mit der Gesamtsterblichkeit und kardiovaskulären Sterblichkeit nach TAVI assoziierten Risikofaktor [82] und somit als starken unabhängigen Risikoprädiktor des Langzeitüberlebens nach TAVI.

Ferner kann auch der Tumormarker Carbohydrate Antigen 125 (CA-125) zur Risikostratifizierung genutzt werden. Husser et al. ermittelten den prognostischen Wert des CA-125 vor und nach TAVI und bestätigen die Funktion als unabhängiger Risikofaktor bezogen auf das Überleben und das Auftreten negativer Ereignisse nach der TAVI [83].

Auch neuere Biomarker, wie das Osteopontin und sST2 bewiesen prognostische Relevanz in der Risikostratifizierung im Rahmen der TAVI und unterliegen vielen aktuellen Forschungen. Rosenberg et al. zeigten in ihrer Studie, dass Osteopontin als prognostischer Biomarker bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz relevant ist und als potentieller, ergänzender Faktor für die Risikobestimmung genutzt werden kann [84].

Weiterhin wird auch der Biomarker sST2 im Rahmen der Herzinsuffizienz als Faktor diskutiert, der zusätzliche prognostische Informationen hinsichtlich des klinischen Resultates liefert. Allerdings wird kritisiert, dass sST2 meist nur ergänzend mit anderen Faktoren und nur eine unspezifische prognostische Relevanz bezogen auf die unterschiedlichen Krankheitsbilder besitzt [85], [86].

#### **4.3.3 Risikostratifizierung anhand sterblichkeitsassoziierter Risikofaktoren**

Aus den Ergebnissen und Interpretationen der Überlebens- sowie Cox-Regressionsanalyse wird deutlich, dass sich die Risikostratifizierung anhand eines einzelnen Faktors als äußerst schwierig darstellt. Mit der Ermittlung mehrerer sterblichkeitsassoziierter Risikofaktoren könnte eine optimierte Risikoeinschätzung erfolgen. Zu den sterblichkeitsassozierten Risikofaktoren gehörten in der vorliegenden Studie vor allem eine verminderte Nierenfunktion sowie das Vorliegen bestimmter Grunderkrankungen, wie die pAVK, und erhöhte Werte in den etablierten Tests zur Risikobestimmung. Die Ergebnisse korrelieren mit Aussagen in der aktuellen Literatur und sollten daher einen Anhalt bzw. sogar die Grundvoraussetzung für eine verbesserte klinische, präprozedurale Gesundheitseinschätzung sein [60], [61], [87]. Dies wird durch die Studie von Seiffert (2014) gestützt, in der der Ansatz beschrieben wird, im Vorfeld einer Operation mehrere wichtige klinische Parameter zu erheben, zu sammeln und zu vereinen, um so eine optimierte Risikoermittlung ermöglichen zu können [88]. Dieser Ansatz wurde in Teilen der multivariaten Analyse der vorliegenden Arbeit deutlich und durch signifikante Ergebnisse bestätigt. So

wurde in der multivariaten Analyse das Zusammenspiel von GDF15 und dem logistischen Euroscore getestet mit dem Ergebnis, dass die kombinierten Faktoren deutlich bessere Resultate im Rahmen der Risikostratifizierung erzielten als jeder einzelne Risikofaktor allein (Hazard-Ratio: 4,88; KI: 2,41-9,89;  $p < 0,001$ ).

Schlussfolgernd zeigte die Interpretation der Ergebnisse deutlich, dass eine Risikostratifizierung durch ausführliche Ermittlung klinischer Daten unter Einbeziehung der Biomarker und Risikoscores sowie durch die Bestimmung sterblichkeitsassoziierter Risikofaktoren und des gesamten klinischen Erscheinungsbildes optimiert werden kann.

Vor allem GDF15 als überlegener Biomarker erzielte allein und als Ergänzung zu weiteren sterblichkeitsassozierten Risikofaktoren sehr gute Ergebnisse im Rahmen der Risikostratifizierung. Mit der Einbeziehung dieses Biomarkers in die präprozedurale Risikobestimmung kann der erste wichtige Schritt zur verbesserten prognostischen Einschätzung des Sterblichkeitsrisikos bei Patienten mit einer schweren Aortenklappenstenose in der Vorbereitung auf eine TAVI gelingen.

#### **4.4 Limitationen der Arbeit**

Trotz eindeutiger Ergebnisse und des gelungenen Nachweises von GDF15 als potenten Risikoprädiktor im Rahmen der TAVI existierten in dieser Arbeit gewisse Limitationen. Die Anzahl an Patienten lag mit 217 so hoch, dass eine Aussagekraft vergleichsweise eindeutig gewährt war. Dennoch könnte ein größeres Patientenkollektiv die Repräsentativität optimieren und weitere Erkenntnisse zur Aussagekraft des Biomarkers erbringen.

Diese Arbeit wurde als prospektive, monozentrische Kohortenstudie mit klinischem Hintergrund konzipiert. Eine Schwachstelle dieses Studiendesigns ist die Beschränkung der Datenerhebung auf ein klinisches Zentrum. Dies ermöglicht zwar eine schnellere und präzisere Durchführung aufgrund der Involvierung weniger, ausgesuchter Untersucher, führt allerdings zu einer geringeren wissenschaftlichen Aussagekraft im Gegensatz zu einer multizentrischen Studie. Diese Tatsache gibt einen Anreiz, diese Studie mit einem größeren Patientenkollektiv und unter Einbeziehung weiterer klinischer Zentren zu optimieren.

Weiterhin ist als Schwachpunkt eine Ungleichheit der Grundvoraussetzungen denkbar. Durch die Assoziation von GDF15 mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren können Störfaktoren entstehen, die in der Lage sind, zu Unterschieden in den Subgruppen zu führen. Darüber hinaus sollte auch im Rahmen der Datenerhebung auf eine einheitliche und intensiviertere Durchführung geachtet werden, um die Gleichheit und Optimierung der Grundvoraussetzungen zu gewähren.

## 4.5 Zusammenfassung und Aussichten

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Rolle des GDF15 bei der Risikostratifizierung im Rahmen des minimal-invasiven Aortenklappenersatzes bei degenerativer, kalzifizierender Aortenstenose zu analysieren und die prognostische Relevanz im Vergleich zu dem etablierten Biomarker NTproBNP darzustellen. Patienten mit schwerer, kalzifizierender Aortenklappenstenose, die sich von Februar 2011 bis Dezember 2013 einer TAVI am UKSH Kiel unterzogen, wurden in die Studie eingeschlossen und ein kompletter Datensatz mit prä- sowie postprozedural gewonnenen GDF15-Werten erhoben. Anschließend erfolgte die Datenaufbereitung und statistische Analyse, die aussagekräftige Ergebnisse hervorbrachte. Die Analysen bestätigten die Annahme, dass GDF15 bezüglich der Risikostratifizierung eine entscheidende Rolle spielt. GDF15 erwies sich als Risikofaktor, dessen Konzentration eindeutig mit der postprozeduralen Sterblichkeit korrelierte. Somit kann dieser Biomarker herangezogen werden, um das Risiko im Rahmen des minimal-invasiven Aortenklappenersatzes zu ermitteln. Darüber hinaus war er in der Analyse als Risikoprädiktor in Bezug auf das Überleben nach TAVI dem etablierten Biomarker NTproBNP überlegen. Als weitere mit der Sterblichkeit assoziierte Faktoren kristallisierten sich neben dem GDF15 eine stark verminderte Nierenfunktion, das Vorliegen von Vorhofflimmern bzw. -flattern sowie einer COPD, erhöhte Werte in den chirurgischen Risikobestimmungstests sowie erhöhte Werte des NTproBNP heraus. Deutlich wurde ebenfalls, dass die Erhebung mehrerer Risikofaktoren in Kombination die Möglichkeit bietet, hoch signifikante Ergebnisse in Bezug auf die Risikostratifizierung zu erzielen.

Die aktuelle Studienlage demonstriert die Bedeutung des GDF15 in der Risikostratifizierung, auch im Rahmen anderer kardiovaskulärer Erkrankungen oder Ereignisse. Auch die Ergebnisse der in der Studie getesteten sterblichkeitsassoziierten Risikofaktoren standen in Korrelation mit den Ergebnissen anderer Studien. Die Erkenntnisse verdeutlichen, dass weiterhin an einem optimierten Modell zur Risikostratifizierung, das eine Kombination mehrerer Faktoren beinhaltet, gearbeitet werden muss.

Die aussagekräftige Rolle des GDF15 im Rahmen der Risikostratifizierung gibt Anlass dazu, diesen Biomarker in weiteren Studien, z .B. anhand eines größeren Patientenkollektivs oder im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen, zu erforschen.

## 5 Literaturverzeichnis

- [1] M. Buser, R. Jeger, C. Kaiser, P. Buser, F. Rüter, F. Eckstein, "Schwere symptomatische Aortenstenose Therapiemöglichkeiten im Zeitalter der interventionellen Klappenimplantation," *Swiss Med. Forum*, vol. 1, pp. 7–12, 2012.
- [2] J. M. Gatell, J. K. Rockstroh, C. Katlama, P. Yeni, A. Lazzarin, B. Clotet, J. Zhao, J. Chen, D. M. Ryan, R. R. Rhodes, J. A. Killar, L. R. Gilde, K. M. Strohmaier, A. R. Meibohm, M. D. Miller, D. J. Hazuda, M. L. Nessly, M. J. Dinubile, R. D. Isaacs, B. Nguyen, H. Teppler, and B. Study, "Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients," *N. Engl. J. Med.*, pp. 339–354, 2011.
- [3] D. H. Adams, J. J. Popma, M. J. Reardon, S. J. Yakubov, J. S. Coselli, G. M. Deeb, T. G. Gleason, M. Buchbinder, J. Hermiller, N. S. Kleiman, S. Chetcuti, J. Heiser, W. Merhi, G. Zorn, P. Tadros, N. Robinson, G. Petrossian, G. C. Hughes, J. K. Harrison, J. Conte, B. Maini, M. Mumtaz, S. Chenoweth, and J. K. Oh, "Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis," *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, no. 19, pp. 1790–1798, 2014.
- [4] M. B. Leon, M.D., C. R. Smith, M. J. Mack, M.D., R. R. Makkar, M.D., L. G. Svensson et al. "Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients," *N. Engl. J. Med.*, vol. 374, p. 1609–20., 2016.
- [5] G. Herold, *Innere Medizin*. 2012.
- [6] W. G. Daniel, H. Baumgartner, C. Gohlke-Bärwolf, P. Hanrath, D. Horstkotte, K. C. Koch, A. Mügge, H. J. Schäfers, and F. A. Flachskampf, "Klappenvitien im Erwachsenenalter," *Clin. Res. Cardiol.*, vol. 95, no. 11, pp. 620–641, 2006.
- [7] C. Otto, R. Guyton, P. Gara, P. Sorajja, J. Thomas, and M. Creager, "2014 AHA / ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease," *Am. Hear. Assoc.*, vol. 63, no. 22, 2014.
- [8] C. W. Hamm, H. Mollmann, D. Holzhey, A. Beckmann, C. Veit, H.-R. Figulla, J. Cremer, K.-H. Kuck, R. Lange, R. Zahn, S. Sack, G. Schuler, T. Walther, F. Beyersdorf, M. Bohm, G. Heusch, A.-K. Funkat, T. Meinertz, T. Neumann, K. Papoutsis, S. Schneider, A. Welz, and F. W. Mohr, "The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome," *Eur. Heart J.*, vol. 35, no. 24, pp. 1588–1598, 2014.
- [9] K.-H. Kuck, H. Eggebrecht, H. R. Figulla, M. Haude, H. Katus, H. Möllmann, C. K. Naber, H. Schunkert, H. Thiele, and C. Hamm, "Qualitätskriterien zur Durchführung der transkathetären Aortenklappenimplantation (TAVI)," *Der Kardiolog.*, vol. 9, no. 1, pp. 11–26, 2015.

- [10] M. B. Leon, C. R. Smith, M. Mack, D. C. Miller, J. W. Moses, L. G. Svensson, E. M. Tuzcu, J. G. Webb, G. P. Fontana, R. R. Makkar, D. L. Brown, P. C. Block, R. A. Guyton, A. D. Pichard, J. E. Bavaria, H. C. Herrmann, P. S. Douglas, J. L. Petersen, J. Akin, W. N. Anderson, D. Wang, and S. Pocock, "Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery," *New England Journal of Medicine*, vol. 363, no. 17. pp. 1597–1607, 2010.
- [11] V. H. Thourani, S. Kodali, R. R. Makkar, H. C. Herrmann, M. Williams, V. Babaliaros, R. Smalling, S. Lim, S. C. Malaisrie, S. Kapadia, W. Y. Szeto, K. L. Greason, D. Kereiakes, G. Ailawadi, B. K. Whisenant, C. Devireddy, J. Leipsic, R. T. Hahn, P. Pibarot, N. J. Weissman, W. A. Jaber, D. J. Cohen, R. Suri, E. M. Tuzcu, L. G. Svensson, J. G. Webb, J. W. Moses, M. J. MacK, D. C. Miller, C. R. Smith, M. C. Alu, R. Parvataneni, R. B. D'Agostino, and M. B. Leon, "Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: A propensity score analysis," *Lancet*, vol. 387, no. 10034, pp. 2218–2225, 2016.
- [12] H.-C. Lederhuber, *Basics Kardiologie*, 2. Auflage. 2010.
- [13] A. Cribier, H. Eltchaninoff, A. Bash, N. Borenstein, C. Tron, F. Bauer, G. Derumeaux, F. Anselme, F. Şois Laborde, and M. B. Leon, "Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis," *Circulation*, vol. 106, no. 24, pp. 3006–3008, 2002.
- [14] M. B. L. P. Genereux, S. J. Head, D. A. Wood, S. K. Kodali, M. R. Williams, J.-M-Paradis, M. Spaziano, A. P. Kappetein, J. G. Webb, A. Cribier, "Transcatheter Aortic Valve Implantation 10-year Anniversary," *Eur. Heart J.*, no. November 2011, pp. 1–19, 2012.
- [15] K. Ibrahim, S. Quick, and R. H. Strasser, "Kathetergestützter Aortenklappenersatz," pp. 266–272, 2012.
- [16] K. Ibrahim, "Kathetergestützte Aortenklappenimplantation," 2012.
- [17] O. Dapunt and F. Krönig, "Transaortale Transkatheter-Aortenklappen-Implantation," *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, vol. 27, no. 1, pp. 19–22, 2013.
- [18] V. Bapat and R. Attia, "Transaortic Transcatheter Aortic Valve Implantation: Step-by-Step Guide," *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 24, no. 3, pp. 206–211, 2012.
- [19] F. Biancari, S. Rosato, P. D'Errigo, M. Ranucci, F. Onorati, M. Barbanti, F. Santini, C. Tamburino, G. Santoro, C. Grossi, R. D. Covello, M. Ventura, D. Fusco, and F. Seccareccia, "Immediate and Intermediate Outcome After Transapical Versus



- Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement.,” *Am. J. Cardiol.*, 2015.
- [20] N. Ruparelia, A. Latib, N. Buzzatti, F. Giannini, F. Figini, A. Mangieri, D. Regazzoli, S. Stella, A. Sticchi, H. Kawamoto, A. Tanaka, E. Agricola, F. Monaco, A. Castiglioni, M. Ancona, M. Cioni, P. Spagnolo, A. Chieffo, M. Montorfano, O. Alfieri, and A. Colombo, “Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation from a single high-volume center (The Milan Experience),” *Am. J. Cardiol.*, vol. 117, no. 5, pp. 813–819, 2016.
- [21] P. Bramlage, M. Romano, N. Bonaros, R. Cocchieri, D. Jagielak, and D. Frank, “Transaortic transcatheter aortic valve implantation - rationale and design of the multicenter , multinational prospective ROUTE registry,” *BMC Cardiovasc. Disord.*, pp. 1–6, 2014.
- [22] J. Grünenfelder, R. Corti, C. Felix, V. Falk, and T. F. Lüscher, “Der katheterbasierte Aortenklappenersatz : eine interdisziplinäre Intervention,” *Cardiovasc. Med.*, vol. 15, pp. 213–217, 2012.
- [23] M. Abdel-Wahab, J. Mehilli, C. Frerker, F.-J. Neumann, T. Kurz, R. Tölg, D. Zachow, E. Guerra, S. Massberg, U. Schäfer, M. El-Mawardy, and G. Richardt, “Comparison of Balloon-Expandable vs Self-expandable Valves in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement,” *Jama*, vol. 311, no. 15, p. 1503, 2014.
- [24] K. Strimbu and J. a Tavel, “What are Biomarkers?,” *Curr Opin HIV AIDS*, vol. 5, no. 6, pp. 463–466, 2011.
- [25] M. R. Bootcov, A. R. Bauskin, S. M. Valenzuela, A. G. Moore, M. Bansal, X. Y. He, H. P. Zhang, M. Donnellan, S. Mahler, K. Pryor, B. J. Walsh, R. C. Nicholson, W. D. Fairlie, S. B. Por, J. M. Robbins, and S. N. Breit, “MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily.,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 94, no. 21, pp. 11514–9, 1997.
- [26] T. Kempf, S. von Haehling, T. Peter, T. Allhoff, M. Cicoira, W. Doehner, P. Ponikowski, G. S. Filippatos, P. Rozentryt, H. Drexler, S. D. Anker, and K. C. Wollert, “Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 50, no. 11, pp. 1054–60, 2007.
- [27] T. Kempf and K. C. Wollert, “Growth differentiation factor-15: a new biomarker in cardiovascular disease.,” *Herz*, vol. 34, no. 8, pp. 594–9, 2009.
- [28] D. Frank, C. Kuhn, B. Brors, C. Hanselmann, M. Lüdde, H. a. Katus, and N. Frey, “Gene expression pattern in biomechanically stretched cardiomyocytes: Evidence for

- a stretch-specific gene program," *Hypertension*, vol. 51, no. 2, pp. 309–318, 2008.
- [29] F. E. Wiklund, A. M. Bennet, P. K. E. Magnusson, U. K. Eriksson, F. Lindmark, L. Wu, N. Yaghoutyfam, C. P. Marquis, P. Stattin, N. L. Pedersen, H.-O. Adami, H. Grönberg, S. N. Breit, and D. A. Brown, "Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): a new marker of all-cause mortality.," *Aging Cell*, vol. 9, no. 6, pp. 1057–1064, 2010.
- [30] C. Widera, M. J. Pencina, M. Bobadilla, I. Reimann, A. Guba-Quint, I. Marquardt, K. Bethmann, M. Korf-Klingebiel, T. Kempf, R. Lichtinghagen, H. A. Katus, E. Giannitsis, and K. C. Wollert, "Incremental prognostic value of biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) score and high-sensitivity cardiac troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome.," *Clin. Chem.*, vol. 59, no. 10, pp. 1497–1505, 2013.
- [31] V. Xanthakis, M. G. Larson, K. C. Wollert, J. Aragam, S. Cheng, J. Ho, E. Coglianese, D. Levy, W. S. Colucci, G. Michael Felker, E. J. Benjamin, J. L. Januzzi, T. J. Wang, and R. S. Vasan, "Association of novel biomarkers of cardiovascular stress with left ventricular hypertrophy and dysfunction: implications for screening," *J Am Hear. Assoc*, vol. 2, no. 6, p. e000399, 2013.
- [32] L. Wallentin, B. Zethelius, L. Berglund, K. M. Eggers, L. Lind, B. Lindahl, C. Kai, and A. Siegbahn, "GDF-15 for Prognostication of Cardiovascular and Cancer Morbidity and Mortality in Men," *PLoS One*, vol. 8, no. 12, pp. 1–13, 2013.
- [33] M. Rienstra, X. Yin, M. G. Larson, D. João, J. W. Magnani, D. D. Mcmanus, L. McCabe, E. E. Coglianese, M. Amponsah, J. E. Ho, J. L. J. Jr, K. C. Wollert, M. G. Fradley, and S. Ramachandran, "Relation between soluble ST2, GDF-15 and hsTnI and Incident Atrial Fibrillation," *Am. Heart J.*, vol. 167, no. 1, pp. 1–15, 2014.
- [34] T. Kempf, E. Björklund, S. Olofsson, B. Lindahl, T. Allhoff, T. Peter, J. Tongers, K. C. Wollert, and L. Wallentin, "Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction," *Eur. Heart J.*, vol. 28, no. 23, pp. 2858–2865, 2007.
- [35] R. Adela and S. K. Banerjee, "GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases : A Translational Prospective," *J. Diabetes Res.*, vol. 2015, 2015.
- [36] A. G. Moore, D. A. Brown, W. D. Fairlie, A. R. Bauskin, P. K. Brown, M. L. C. Munier, P. K. Russell, L. A. Salamonsen, E. M. Wallace, and S. N. Breit, "The transforming growth factor- $\beta$  superfamily cytokine macrophage inhibitory cytokine-1 is present in high concentrations in the serum of pregnant women," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol.

85, no. 12, pp. 4781–4788, 2000.

- [37] M. Sugulle, R. Dechend, F. Herse, M. S. Weedon-Fekjaer, G. M. Johnsen, K. B. Brosnihan, L. Anton, F. C. Luft, K. C. Wollert, T. Kempf, and A. C. Staff, “Circulating and placental growth-differentiation factor 15 in preeclampsia and in pregnancy complicated by diabetes mellitus.,” *Hypertension*, vol. 54, no. 1, pp. 106–12, 2009.
- [38] S. N. Breit, J. J. Carrero, V. W.-W. Tsai, N. Yagoutifam, W. Luo, T. Kuffner, A. R. Bauskin, L. Wu, L. Jiang, P. Barany, O. Heimbürger, M.-A. Murikami, F. S. Apple, C. P. Marquis, L. Macia, S. Lin, A. Sainsbury, H. Herzog, M. Law, P. Stenvinkel, and D. a Brown, “Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15) and mortality in end-stage renal disease.,” *Nephrol. Dial. Transplant*, vol. 27, no. 1, pp. 70–5, 2012.
- [39] R. S. Mehta, D. Q. Chong, M. Song, J. A. Meyerhardt, K. Ng, R. Nishihara, Z. Qian, T. Morikawa, K. Wu, E. L. Giovannucci, C. S. Fuchs, S. Ogino, and A. T. Chan, “Association Between Plasma Levels of Macrophage Inhibitory Cytokine-1 Before Diagnosis of Colorectal Cancer and Mortality,” *Gastroenterology*, vol. 149, no. 3, pp. 614–622, 2015.
- [40] L. Lerner, T. G. Hayes, N. Tao, B. Krieger, B. Feng, Z. Wu, R. Nicoletti, M. I. Chiu, J. Gyuris, and J. M. Garcia, “Plasma growth differentiation factor 15 is associated with weight loss and mortality in cancer patients,” *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle*, vol. 15, no. 4, 2015.
- [41] A. P. Kappetein, S. J. Head, G. Philippe, N. Piazza, N. M. Van Mieghem, E. H. Blackstone, T. G. Brott, D. J. Cohen, D. E. Cutlip, G. Van Es, R. T. Hahn, A. J. Kirtane, M. W. Krucoff, S. Kodali, M. J. Mack, R. Mehran, P. Vranckx, J. G. Webb, S. Windecker, P. W. Serruys, and M. B. Leon, “Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation : The Valve Academic Research Consortium-2 consensus document \*,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2013.
- [42] U. Ellert and B. Bellach, “Der SF-36 im Bundes- Gesundheitssurvey – Beschreibung einer aktuellen Normstichprobe,” *Bundesgesundheitsbl. - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz* 43210–216 © Springer-Verlag, vol. 61, no. Sonderheft 2, pp. 184–190, 2000.
- [43] G. H. Guyatt, M. J. Sullivan, P. J. Thompson, E. L. Fallen, S. O. Pugsley, D. W. Taylor, and L. B. Berman, “The 6-minute walk: A new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure,” *Can. Med. Assoc. J.*, vol. 132, no. 8, pp. 919–921, 1985.
- [44] S. A. M. Nashef, F. Roques, P. Michel, E. Gauducheau, S. Lemeshow, and R.

- Salamon, "European system for cardiac operative risk evaluation ( Euro SCORE)" *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 16, pp. 9–13, 1999.
- [45] BQS-Institut für Qualität und Patientensicherheit, *Risikoadjustierung in der Herzchirurgie*, 2002.
- [46] G-Ba, "Richtlinie zu minimalinvasiven Herzklappeninterventionen," *Bundesanzeiger BAnz*, pp. 1–38, 2016.
- [47] D'Ascenzo, "Herzklappenerkrankung - Esc pocket guidelines," *Eur. Heart J.*, 2010.
- [48] F. Roques, S. a M. Nashef, P. Michel, E. Gauducheau, C. De Vincentiis, E. Baudet, M. David, A. Faichney, F. Gavrielle, E. Gams, A. Harjula, M. T. Jones, P. Pinna, R. Salamon, L. Thulin, J. Cortina, F. Gabrielle, and P. P. Pintor, "Risk factors and outcome in European cardiac surgery : analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients Risk factors and outcome in European cardiac surgery : analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients q," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 15, pp. 816–823, 1999.
- [49] S. a M. Nashef, F. Roques, B. G. Hammill, E. D. Peterson, F. L. Grover, R. K. H. Wyse, T. B. Ferguson, and P. Michel, "Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation ( EuroSCORE ) in North American cardiac surgery Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation ( EuroSCORE ) in North American cardiac surgery q," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 22, pp. 101–105, 2002.
- [50] Edwards Lifescience, "Our History," <http://www.edwards.com/aboutus/OurHistory>, 2007.
- [51] B. Ziegler, *Statistische Methodenlehre*, 2.Auflage. Deutscher Betriebswirte-Verlag GmbH, 2004.
- [52] A. Ziegler, S. Lange, and R. Bender, "Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test," *DMW - Dtsch. Medizinische Wochenschrift*, vol. 132, no. S 01, pp. e39–e41, 2007.
- [53] N.-C. Krau, N.-S. Lünstedt, S. Freitag-Wolf, D. Brehm, R. Petzina, G. Lutter, P. Bramlage, A. Dempfle, N. Frey, and D. Frank, "Elevated growth differentiation factor 15 levels predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation.," *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 17, no. 9, pp. 945–55, 2015.
- [54] R. Bender, S. Lange, R. Ratio, and O. Ratio, "Was ist der p -Wert ?," *DMW - Dtsch. Medizinische Wochenschrift*, no. 7, pp. 15–16, 2007.
- [55] A. D. Onofrio, M. Facchin, L. Besola, E. Manzan, C. Tessari, E. Bizzotto, R. Bianco, G.

- Tarantini, M. Napodano, C. Fraccaro, P. Buja, E. Covolo, E. Yzeiraj, D. Pittarello, G. Isabella, S. Iliceto, and G. Gerosa, "Intermediate Clinical and Hemodynamic Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation," *Ann. Thorac. Surg.*, 2015.
- [56] C. Tamburino, M. Barbanti, P. D'Errigo, M. Ranucci, F. Onorati, R. D. Covello, F. Santini, S. Rosato, G. Santoro, D. Fusco, C. Grossi, and F. Seccareccia, "1-year outcomes after transfemoral transcatheter or surgical aortic valve replacement: Results from the Italian OBSERVANT study," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 66, no. 7, pp. 804–812, 2015.
- [57] R. J. Nuis, A. E. Dager, R. M. Van Der Boon, M. C. Jaimes, and B. Caicedo, "Patients with aortic stenosis referred for TAVI : treatment decision , in-hospital outcome and determinants of survival," *Neth Hear. J.*, pp. 16–23, 2012.
- [58] I. Pascual, A. J. Muñoz-garcía, D. López-otero, P. Avanzas, M. F. Jimenez-navarro, B. Cid-, R. Valle, J. H. Alonso-briales, R. Ocaranza-sanchez, J. M. Hernández, and R. Trillo-, "Transcatheter aortic valve implantation in very elderly patients : immediate results and medium term follow-up," *J. Geriatr. Cardiol.*, vol. 12, no. 4, pp. 340–345, 2015.
- [59] G. Schymik, T. Lefèvre, A. L. Bartorelli, P. Rubino, H. Treede, T. Walther, H. Baumgartner, S. Windecker, O. Wendler, P. Urban, L. Mandinov, M. Thomas, and A. Vahanian, "European experience with the second-generation Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve in patients with severe aortic stenosis: 1-year outcomes from the SOURCE XT Registry," *JACC Cardiovasc. Interv.*, vol. 8, no. 5, pp. 657–669, 2015.
- [60] J.-M. Sinning, A. Ghanem, H. Steinhäuser, V. Adenauer, C. Hammerstingl, G. Nickenig, and N. Werner, "Renal Function as Predictor of Mortality in Patients After Percutaneous Transcatheter Aortic Valve Implantation," *JACC Cardiovasc. Interv.*, vol. 3, no. 11, pp. 1141–1149, 2010.
- [61] R. Allende, J. G. Webb, A. J. Munoz-Garcia, P. de Jaegere, C. Tamburino, A. E. Dager, A. Cheema, V. Serra, I. Amat-Santos, J. L. Velianou, M. Barbanti, D. Dvir, J. H. Alonso-Briales, R.-J. Nuis, E. Faqiri, S. Imme, L. Miguel Benitez, A. Maria Cucalon, H. Al Lawati, B. Garcia del Blanco, J. Lopez, M. K. Natarajan, R. DeLarochelliè re, M. Urena, H. B. Ribeiro, E. Dumont, L. Nombela-Franco, and J. Rodé s-Cabau, "Advanced chronic kidney disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights on clinical outcomes and prognostic markers from a large cohort of patients," *Eur. Heart J.*, vol. 35, pp. 2685–2696, 2014.

- [62] T. Murashita, K. L. Greason, A. Pochettino, G. S. Sandhu, V. T. Nkomo, J. F. Bresnahan, G. S. Reeder, D. R. Holmes, C. S. Rihal, and V. Mathew, "Clinical Outcomes after Transapical and Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Insertion: An Evolving Experience," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 102, no. 1, pp. 56–61, 2016.
- [63] H. B. Panchal, V. Ladia, and P. Amin, "A Meta-Analysis of Mortality and Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Patients Undergoing Transfemoral Versus Transapical Transcatheter Aortic Valve Implantation Using Edwards Valve for Severe Aortic Stenosis," *Am. J. Cardiol.*, vol. 114, no. 12, pp. 1882–1890, 2014.
- [64] S. Toggweiler, K. H. Humphries, M. Lee, R. K. Binder, R. R. Moss, M. Freeman, J. Ye, A. Cheung, D. a. Wood, and J. G. Webb, "5-Year Outcome After Transcatheter Aortic Valve Implantation," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 61, no. 4, pp. 413–419, 2013.
- [65] R. R. Makkar, G. P. Fontana, H. Jilaihawi, S. Kapadia, A. D. Pichard, P. S. Douglas, V. H. Thourani, V. C. Babaliaros, J. G. Webb, H. C. Herrmann, J. E. Bavaria, S. Kodali, D. L. Brown, B. Bowers, T. M. Dewey, L. G. Svensson, M. Tuzcu, J. W. Moses, M. R. Williams, R. J. Siegel, J. J. Akin, W. N. Anderson, S. Pocock, C. R. Smith, and M. B. Leon, "Transcatheter Aortic-Valve Replacement for Inoperable Severe Aortic Stenosis," *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, no. 18, pp. 1696–1704, 2012.
- [66] M. J. Mack, M. B. Leon, C. R. Smith, C. Miller, J. Rey, W. Moses, E. M. Tuzcu, J. G. Webb, P. S. Douglas, W. N. Anderson, E. H. Blackstone, S. K. Kodali, R. R. Makkar, G. P. Fontana, S. Kapadia, J. Bavaria, R. T. Hahn, V. H. Thourani, V. Babaliaros, A. Pichard, H. C. Herrmann, D. L. Brown, M. Williams, J. Akin, M. J. Davidson, and L. G. Svensson, "5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial," *Lancet*, vol. 385, no. Partner 1, pp. 2485–2491, 2015.
- [67] A. Kondur, A. Briasoulis, M. Palla, A. Penumetcha, S. Mallikethi-Reddy, A. Badheka, and T. Schreiber, "Meta-Analysis of Transcatheter Aortic Valve Replacement Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis.," *Am. J. Cardiol.*, 2015.
- [68] T. Kempf and K. C. Wollert, "Growth differentiation factor-15: A new biomarker in cardiovascular disease," *Herz*, vol. 34, no. 8, pp. 594–599, 2009.
- [69] B. R. Lindman, J. G. Breyley, J. D. Schilling, A. M. Vatterott, A. Zajarias, H. S. Maniar, R. J. Damiano, M. R. Moon, J. S. Lawton, B. F. Gage, M. A. Sintek, A. Aquino, C. L.

- Holley, N. M. Patel, C. Lawler, J. M. Lasala, and E. Novak, "Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement," *Heart*, vol. 101, no. 17, pp. 1382–1388, 2015.
- [70] E. Hagström, S. K. James, M. Bertilsson, R. C. Becker, A. Himmelmann, S. Husted, H. A. Katus, P. G. Steg, R. F. Storey, A. Siegbahn, and L. Wallentin, "Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: results from the PLATO study," *Eur. Heart J.*, p. 491, 2015.
- [71] A. Kahli, C. Guenancia, M. Zeller, S. Grosjean, K. Stamboul, L. Rochette, C. Girard, and C. Vergely, "Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) Levels Are Associated with Cardiac and Renal Injury in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting with Cardiopulmonary Bypass," *PLoS One*, vol. 9, no. 8, p. e105759, 2014.
- [72] C. Guenancia, A. Kahli, G. Laurent, O. Hachet, G. Malapert, S. Grosjean, C. Girard, C. Vergely, and O. Bouchot, "Pre-operative growth differentiation factor 15 as a novel biomarker of acute kidney injury after cardiac bypass surgery," *Int. J. Cardiol.*, vol. 197, pp. 66–71, 2015.
- [73] L. Wallentin, Z. Hijazi, U. Andersson, J. H. Alexander, R. De Caterina, M. Hanna, J. D. Horowitz, E. M. Hylek, R. D. Lopes, S. Åsberg, C. B. Granger, and A. Siegbahn, "Growth Differentiation Factor 15 , a Marker of Oxidative Stress and Inflammation , for Risk Assessment in Patients Insights From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other," *Circulation*, 2014.
- [74] D. Frank, S. Stark, M. Lutz, A. Weissbrodt, S. Freitag-Wolf, R. Petzina, M. Rosenberg, G. Lutter, and N. Frey, "Preprocedural high-sensitive troponin predicts survival after transcatheter aortic valve implantation (TAVI).," *Int. J. Cardiol.*, vol. 169, no. 3, 2013.
- [75] F. D'Ascenzo, D. Capodanno, G. Tarantini, F. Nijhoff, C. Ciuca, M. L. Rossi, N. Brambilla, M. Barbanti, M. Napodano, P. Stella, F. Saia, G. Ferrante, C. Tamburino, V. Gasparetto, P. Agostoni, A. Marzocchi, P. Presbitero, F. Bedogni, E. Cerrato, P. Omed??, F. Conrotto, S. Salizzoni, G. B. Zoccai, S. Marra, M. Rinaldi, F. Gaita, M. D'Amico, and C. Moretti, "Usefulness and validation of the survival post TAVI score for survival after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis," *Am. J. Cardiol.*, vol. 114, no. 12, pp. 1867–1874, 2014.
- [76] N. Piazza, P. Wenaweser, M. van Gameren, T. Pilgrim, A. Tzikas, A. Tsikas, A. Otten, R. Nuis, Y. Onuma, J. M. Cheng, A. P. Kappetein, E. Boersma, P. Juni, P. de Jaegere, S. Windecker, and P. W. Serruys, "Relationship between the logistic EuroSCORE and

- the Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality score in patients implanted with the CoreValve ReValving system--a Bern-Rotterdam Study.,” *Am. Heart J.*, vol. 159, no. 2, pp. 323–9, 2010.
- [77] R. L. Osnabrugge, A. M. Speir, S. J. Head, C. E. Fonner, E. Fonner, a P. Kappetein, and J. B. Rich, “Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation.,” *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 46, no. 3, p. 400, 2014.
- [78] F. D’Ascenzo, D. Capodanno, G. Tarantini, F. Nijhoff, C. Ciuca, M. L. Rossi, N. Brambilla, M. Barbanti, M. Napodano, P. Stella, F. Saia, G. Ferrante, C. Tamburino, V. Gasparetto, P. Agostoni, A. Marzocchi, P. Presbitero, F. Bedogni, E. Cerrato, P. Omed??, F. Conrotto, S. Salizzoni, G. B. Zoccai, S. Marra, M. Rinaldi, F. Gaita, M. D’Amico, and C. Moretti, “Usefulness and validation of the survival post TAVI score for survival after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 114, no. 12, pp. 1867–1874, 2014.
- [79] Y. Abramowitz, T. Chakravarty, H. Jilaihawi, C. Lee, J. Cox, R. P. Sharma, G. Mangat, W. Cheng, and R. R. Makkar, “Impact of Preprocedural B-Type Natriuretic Peptide Levels on the Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation.,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 116, no. 12, pp. 1904–9, 2015.
- [80] K. C. Koskinas, C. J. O’Sullivan, D. Heg, F. Praz, S. Stortecky, T. Pilgrim, L. Buellesfeld, P. Juni, S. Windecker, and P. Wenaweser, “Effect of B-type natriuretic peptides on long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation,” *Am J Cardiol*, vol. 116, no. 10, pp. 1560–1565, 2015.
- [81] J. Kefer, C. Beauloye, P. Astarci, J. Renkin, D. Glineur, A. Dekleermaeker, and J.-L. Vanoverschelde, “Usefulness of B-type natriuretic peptide to predict outcome of patients treated by transcatheter aortic valve implantation.,” *The American journal of cardiology*, vol. 106, no. 12. pp. 1782–6, 2010.
- [82] M. Gotzmann, A. Czauderna, A. Aweimer, T. Hehnen, L. Bosche, A. Lind, A. Kloppe, A. Mugge, and A. Ewers, “B-type natriuretic peptide is a strong independent predictor of long-term outcome after transcatheter aortic valve implantation,” *J Hear. Valve Dis*, vol. 23, no. 5, pp. 537–544, 2014.
- [83] O. Husser, J. Núñez, E. Núñez, A. Holzamer, D. Camboni, A. Luchner, J. Sanchis, V. Bodi, G. a J. Riegger, C. Schmid, M. Hilker, and C. Hengstenberg, “Tumor marker carbohydrate antigen 125 predicts adverse outcome after transcatheter aortic valve implantation,” *JACC Cardiovasc. Interv.*, vol. 6, no. 5, pp. 487–496, 2013.



- [84] M. Rosenberg, C. Zugck, M. Nelles, C. Juenger, D. Frank, A. Remppis, E. Giannitsis, H. a Katus, and N. Frey, "Osteopontin, a new prognostic biomarker in patients with chronic heart failure.," *Circ. Heart Fail.*, vol. 1, no. 1, pp. 43–49, 2008.
- [85] H. K. Gaggin, J. Szymonifka, A. Bhardwaj, A. Belcher, B. De Berardinis, S. Motiwala, T. J. Wang, and J. L. Januzzi, "Head-to-Head Comparison of Serial Soluble ST2, Growth Differentiation Factor-15, and Highly-Sensitive Troponin T Measurements in Patients With Chronic Heart Failure," *JACC Hear. Fail.*, vol. 2, no. 1, pp. 65–72, 2014.
- [86] T. Mueller, I. Leitner, M. Egger, M. Haltmayer, and B. Dieplinger, "Association of the biomarkers soluble ST2, galectin-3 and growth-differentiation factor-15 with heart failure and other non-cardiac diseases.," *Clin. Chim. Acta.*, vol. 445, pp. 155–160, 2015.
- [87] G. Tarantini, M. Mojoli, S. Windecker, O. Wendler, T. Lefèvre, F. Saia, T. Walther, P. Rubino, A. L. Bartorelli, M. Napodano, A. D'Onofrio, G. Gerosa, S. Iliceto, and A. Vahanian, "Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation in Patients with Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement An Analysis from the SOURCE XT Prospective Multicenter Registry," *JACC Cardiovasc. Interv.*, vol. 9, no. 9, pp. 937–946, 2016.
- [88] M. Seiffert, J.-M. Sinning, A. Meyer, S. Wilde, L. Conradi, M. Vasa-Nicotera, A. Ghanem, J. Kempfert, C. Hammerstingl, F. M. Ojeda, W.-K. Kim, D. H. Koschyk, J. Schirmer, S. Baldus, E. Grube, H. Möllmann, H. Reichenspurner, G. Nickenig, S. Blankenberg, P. Diemert, H. Treede, T. Walther, N. Werner, and R. B. Schnabel, "Development of a risk score for outcome after transcatheter aortic valve implantation.," *Clin. Res. Cardiol.*, vol. 103, no. 8, pp. 631–40, 2014.

## **6 Eigene Veröffentlichungen**

N.-C. Krau, N.-S. Lünstedt, S. Freitag-Wolf, D. Brehm, R. Petzina, G. Lutter, P. Bramlage, A. Dempfle, N. Frey and D. Frank, "Elevated growth differentiation factor 15 levels predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation",

*Eur. J. Heart Fail.*, vol. 17, no. 9, pp. 945–55, 2015

## **7 Danksagung**

Hiermit möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Norbert Frey bedanken, der mir als Direktor der Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie und Angiologie diese Arbeit ermöglicht hat.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Frank danke ich besonders für die interessante Themenstellung und die qualifizierte Betreuung der Arbeit über mehrere Jahre.

Ich danke der Abteilung für Kardiologie, insbesondere Doreen Brehm und Dieter Hinzmann für die Unterstützung und Hilfestellung.

Ein weiterer Dank geht an das Institut für medizinische Informatik und Statistik, hier stellvertretend an Frau Dr. Freitag-Wolf für ihre Unterstützung.

Ein besonderer Dank geht an Nora von Ingersleben und Wiebke Köhler für eine überragende Team-Arbeit und viel Spaß bei der Datenerhebung.

Weiterhin danke ich meiner Familie für die Unterstützung in allen Lebenslagen.